

# Trastornos hipocinéticos: Fenomenología y evaluación

## Definición

Los trastornos hipocinéticos comprenden todas las patologías del movimiento en la cual éste se empobrece y enlentece, afectando los movimientos voluntarios y espontáneos asociados.

Esta alteración, también llamada síndrome parkinsoniano, refleja una alteración en el funcionamiento del circuito motor córtico-subcortical encargado de generar movimientos adecuados y que relaciona las cortezas motora y premotora, el estriado (Putamen y núcleo caudado), globus pallidus (segmentos interno y externo), el núcleo subtalámico y la sustancia nigra (pars compacta y reticulata).

## Semiología

### La tríada diagnóstica

Bradicinesia: consiste en el enlentecimiento en un inicio; luego la realización o finalización del movimiento voluntario se manifiesta en movimientos repetitivos o alternantes de las extremidades, donde se observa una progresiva reducción de la velocidad y amplitud. Se pueden distinguir tres componentes en la bradicinesia.

- 1) La bradicinesia propiamente tal, como el enlentecimiento de la velocidad del movimiento.
- 2) La acinesia como:
  - a) Pobreza de los movimientos espontáneos (falta expresión facial o hipomimia) o en los movimientos asociados (disminución del braceo al caminar).
  - b) Retardo en la iniciación de los movimientos o en el cambio entre dos movimientos fluidos.
- 3) La hipocinesia como una disminución de la amplitud del movimiento (micrografía).

La bradicinesia se evidencia en las tareas motoras que requieren mayor destreza y movimientos secuenciales, acentuándose cuando se realiza otro movimiento concomitante. En la actividad diaria, la bradicinesia es evidente en múltiples aspectos, como en el enlentecimiento y pequeños pasos de la marcha, disminución o ausencia de braceo, dificultad para abotonarse, empequeñecimiento de la letra en forma progresiva.

La bradicinesia se correlaciona directamente con el compromiso de la vía dopaminérgica nigroestriada.

Es imprescindible que la bradicinesia esté presente para plantear el diagnóstico de un síndrome parkinsoniano.

Rigidez: Se denomina rigidez a la resistencia que opone un segmento corporal a la movilización pasiva. En los parkinsonismos se puede

presentar en forma de rueda dentada, donde hay breves episodios de oposición alternados con episodios de relajación. También podría manifestarse por una resistencia constante que se denomina en tubo de plomo, donde la intensidad de la resistencia se mantiene constante en todo el rango del movimiento, tanto en flexión como en extensión y no cambia al variar la velocidad con la que se moviliza el segmento a diferencia de la espasticidad.

Estos síntomas son comunes en un amplio grupo de enfermedades, por lo que se han denominado síndrome parkinsoniano, parkinsonismos o síndromes hipocinéticos.

En este síndrome se incluye a la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI), parkinsonismos secundarios y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (esporádicas o hereditarias). De los pacientes con síndrome parkinsoniano, cerca del 80% corresponde clínicamente a una EPI, que es una entidad clínica y anatomopatológica específica.

Temblor: El temblor característico es el de reposo, de baja frecuencia (3- 6 Hz). Aparece cuando no hay activación de los músculos y disminuye al realizar una acción. Puede haber temblor de acción pero es menos frecuente.

Que el temblor no esté presente no descarta un síndrome parkinsoniano.

### Fisiopatología

En el modelo normal del circuito motor de los ganglios de la base, la dopamina tiene una acción dual al estimular las neuronas (GABA)/Sustancia P (vía directa) e inhibir las neuronas GABA/encefalina (vía indirecta), manteniendo así un

balance entre la vía que estimula el movimiento y la vía que inhibe el movimiento (Figura A).

En el modelo hipocinético, el déficit de dopamina determinaría, en la vía indirecta, una desinhibición del núcleo subtalámico y en la vía directa una desinhibición del globo pálido interno. Ello daría como resultado una inhibición de la actividad eferente del tálamo a la corteza motora, que disminuiría su excitabilidad explicando parcialmente la fisiopatología y fenomenología clínica del parkinsonismo (Figura B).

Considerando que el cuadro más frecuente es la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI), el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos se realiza separando las entidades clínicas en:

- 1) Enfermedad de Parkinson Idiopática.
- 2) Parkinsonismos atípicos.

¿Cuándo debemos sospechar que estamos ante un cuadro de parkinsonismo atípico?

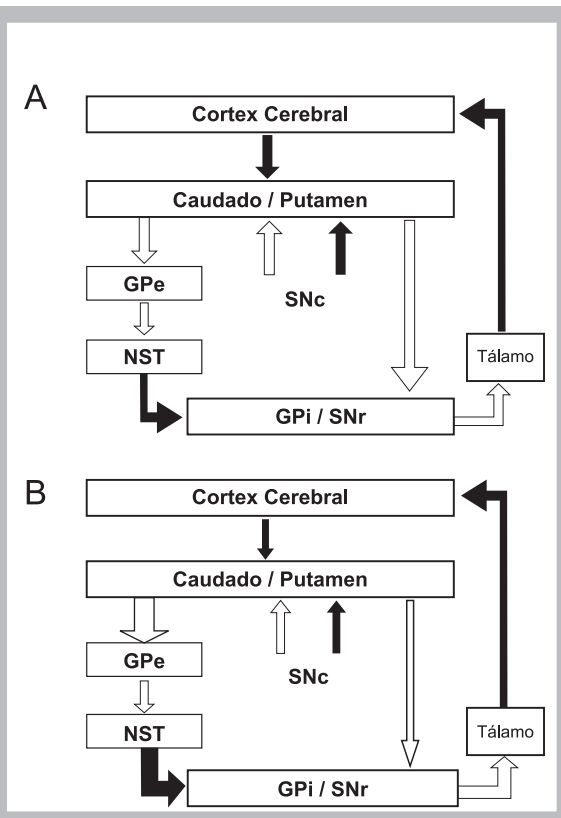
- Inicio súbito de los síntomas.
- Historia de accidentes vasculares a repetición con un cuadro de parkinsonismo instalado en escalera.
- Historia de traumas de cráneos repetidos.

- Historia de encefalitis.
- Cuadro unilateral estricto por más de tres años.
- Remisión sustancial del parkinsonismo espontáneamente.
- Presentación asociado a otro síntoma o signo neurológico, o psiquiátricos relevantes.
- Crisis oculogiras.
- Parálisis supranuclear de la mirada.
- Signos cerebelosos.
- Síntomas severos de disautonomía de presentación temprana.
- Presentación temprana y severa de demencia con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxias.
- Piramidalismo.
- Mala respuesta a dosis altas de levodopa habiendo descartado alteraciones de la absorción.
- Exposición a medicamentos que potencialmente puedan producir parkinsonismo (especialmente neurolepticos).
- Exposición a tóxicos que potencialmente puedan producir parkinsonismo.
- Presencia de más de dos familiares afectados.
- Presencia de una lesión cerebral en estudio de neuroimagen como tumor cerebral, daño hipóxico o hidrocefalo que pueda justificar la presencia de parkinsonismo.

En el caso de los parkinsonismos de inicio juvenil o precoz, es decir en menores de 20 y 40 años, es recomendable descartar algunas causas genéticas y secundarias de parkinsonismo como la enfermedad de Wilson (determinación de ceruloplasmina, cupremia, cupruria de 24 horas y estudio con lámpara de hendidura por oftalmología para descartar la presencia de anillos de Keiser-Fleischer).

El parkinsonismo inducido por medicamento es quizás el grupo más relevante, pues múltiples fármacos se han relacionado con el potencial riesgo de inducir un parkinsonismo. Los neurolepticos, también llamados antipsicóticos o tranquilizantes, son fármacos antagonistas dopaminérgicos y su uso es amplio en la clínica habitual como antivertiginosos (flunarizina, cinarizina, tietilperazina), pro cinéticos gástricos (metoclopramida), manejo de cuadro de agitación (clorpromazina, tioridazina), entre otros. Estos cuadros son reversibles cuando se suspende el medicamento que los provoca. En un grupo, la

Esquema funcional de los ganglios de la base situación normal (A) y de parkinsonismo (B) en flechas negras vías estimulatorias y en blanco vías inhibitorias.



GPe: Globos pálido externo, GPi: globos pálido interno, SNc: Sustancia nigra compacta, Nr: Sustancia nigreticulata, NST: núcleo sub talámico.

regresión del cuadro es parcial o no se observan cambios importantes, lo que señalaría que el fármaco actuó como agravante o precipitó la aparición de un parkinsonismo subclínico.

En los cuadros inducidos por tóxicos se encuentra un daño bioquímico o estructural que es el responsable de la aparición del parkinsonismo. Dependiendo de la selectividad para producir el daño será lo florido del cuadro neurológico. El caso más selectivo de daño a las neuronas dopaminérgicas es por MPTP, que se ha constituido como el principal modelo experimental para el estudio de la Enfermedad de Parkinson.

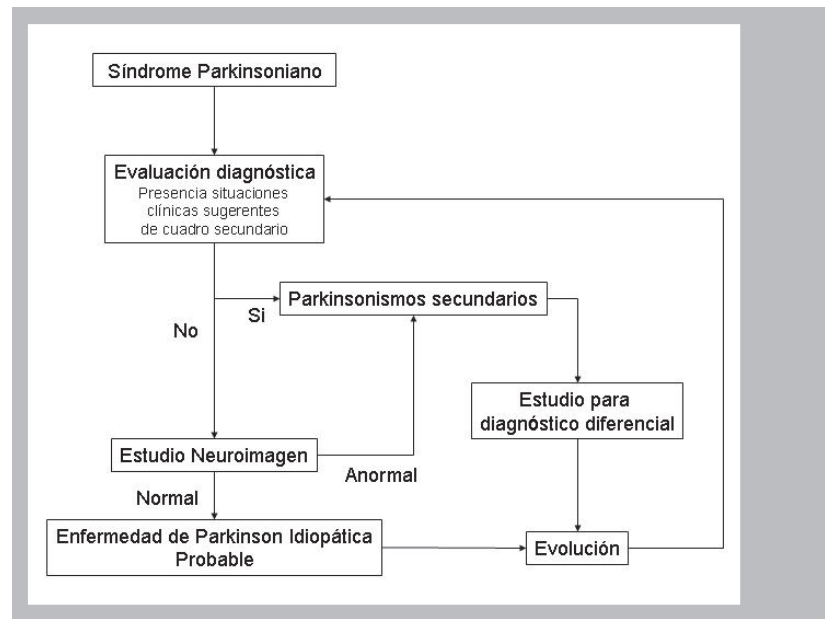
Los daños por tóxicos pueden ser inducidos en forma aguda en intoxicaciones masivas y resulta más fácil demostrar una relación causal (disulfuro de carbono, monóxido de carbono, cianuro, manganeso, metanol, herbicidas, entre otros). La intoxicación crónica también puede ser causante, sin embargo, resulta más difícil establecer una relación causal.

## Clasificación etiológica de los síndromes parkinsonianos

### A.- Parkinsonismo Idiopático o Enfermedad de Parkinson

### B.- Parkinsonismos secundarios

- 1.- Inducido por fármacos
  - Neurolépticos y antidopaminérgicos
  - Antagonistas del calcio
  - Litio
  - Reserpina
- 2.- Inducido por tóxicos
  - Manganeso
  - Monóxido de carbono
  - Cianuro
  - Disulfuro de carbono
  - Solventes
  - Metanol
  - Pesticidas
  - 1-metil 4-fenil 1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina (MPTP)
- 3.- Postencefalítico y post vacunas
- 4.- Postraumático
- 5.- Lesión vascular
- 6.- Hidrocefalia



### 7.- Lesiones ocupantes de espacio

- Tumores
- Abscesos
- Hematoma subdural

### 8.- Trastornos metabólicos

- Enfermedad de Wilson
- Degeneración hepatocerebral adquirida
- Calcificación idiopática de los núcleos basales (Síndrome de Fahr)
- Alteraciones del metabolismo del ácido fólico
- Hipoxia
- Mielinolisis extrapontina

### 9.- Enfermedades causadas por priones

- Enfermedad de Creutzfeldt- Jakob
- Síndrome de Gerstmann- Straussler- Scheinker

### C.- Parkinsonismo asociado a enfermedades neurodegenerativas

- Parálisis Supranuclear Progresiva
- Atrofia Multisistémica
- Degeneración Nigroestriada
- Atrofia Olivopontocerebelosa
- Síndrome de Shy-Drager
- Degeneración Corticobasal
- Enfermedad de Cuerpos de Lewy difusos
- Complejo Esclerosis Lateral Amiotrófica
- Parkinsonismo - Demencia de la isla de Guam y península de Kii

- Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo
- Enfermedad de Huntington variante rígida o de Westphal
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz
- Atrofia dento-rubro-pálidaluysiana y otras atrofas espinocerebelosas
- Atrofas palidales primarias
- Parkinsonismo con amiotrofia
- Distonía-parkinsonismo
- Neuroacantocitosis
- Demencia frontotemporal
- Enfermedades mitocondriales

#### **D.- Parkinsonismos hereditarios**

#### **E.- Otros**

- Síndrome hemiparkinsonismo-hemiatrofia
- Calcinosis estripalidodentada bilateral
- Parkinsonismo psicógeno

### **Evaluación**

La evaluación clínica se ha intentado objetivar mediante escalas semi objetivas de valoración. En 1987, se publicó la escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) que, en la actualidad, es mundialmente aceptada y la principal herramienta validada para objetivación clínica multidimensional de la Enfermedad de Parkinson. Se utiliza especialmente la sección tres (III) que se refiere a la evaluación motora, sin embargo, en estos últimos años ha existido la tendencia a desarrollar escalas específicas para cada uno de los síndromes hipocinéticos más frecuentes, como la parálisis supranuclear progresiva y la atrofia multisistémica.

La respuesta a la terapia dopaminérgica es uno de los elementos fundamentales para el diagnóstico diferencial. La EPI tiene una buena o excelente respuesta a la levodopa o a los fármacos dopaminérgicos.

Las pruebas de estimulación dopaminérgica aguda con levodopa o apomorfina han demostrado mejorar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. Una alternativa a la estimulación aguda, que puede presentar problemas de tolerancia, es la prueba terapéutica con levodopa asociada a inhibidor de la descarboxilasa (ID) en forma progresiva hasta 800-1200 mg/día por un período de tres meses buscando una respuesta.

En general, la respuesta a la estimulación

dopaminérgica, en los otros síndromes hipocinéticos, suele ser moderada y perderse con la evolución de la enfermedad, reflejando la existencia de un daño post sináptico. Por ello, la respuesta a la terapia dopaminérgica es un criterio importante para diferenciar la Enfermedad de Parkinson de otros síndromes hipocinéticos.

El estudio de neuroimágenes puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial descartando cuadros de parkinsonismos secundarios.

Algunas enfermedades degenerativas, como la atrofia multisistémica y la parálisis supranuclear progresiva, pueden ser sospechadas mediante el estudio con neuroimágenes como la resonancia magnética cerebral. Sin embargo, en general, un estudio de resonancia magnética de rutina es de poca utilidad para el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos.

El estudio con resonancia magnética funcional, tomografía con emisión de positrones (PET) o tomografía emisión simple de fotones (SPECT), estas últimas con trazadores específicos dopaminérgicos pre o post sinápticos, permiten estudiar la función dopaminérgica, el metabolismo de la glucosa, identificar alteraciones de receptores o cuantificar el número de neuronas dopaminérgicas existente. Esto puede ser de utilidad para el diagnóstico precoz, diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos o para la evaluación de la progresión de la enfermedad.

---

## Reference List

- (1) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003 Jul;18(7):738-50.
- (2) Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001 Jan;16(1):23-32.
- (3) Brooks DJ. Neuroimaging in Parkinson's Disease. *Neurorx* 2004 Apr;1(2):243-54.
- (4) Gibb WR. Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes. *Postgrad Med J* 1988 May;64(751):345-51.
- (5) Savoiaro M. Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* 2003 May;24 Suppl 1:S35-S37.
- (6) Tapia-Nunez J, Chana-Cuevas P. [Diagnosis of Parkinson's disease]. *Rev Neurol* 2004 Jan 1;38(1):61-7.
- (7) Venegas FP, Miranda GG, Silva CM. [Transcranial sonography for the diagnosis of Parkinson disease]. *Rev Med Chil* 2011 Jan;139(1):54-9.
- (8) Vymazal J, Righini A, Brooks RA, Canesi M, Mariani C, Leonardi M, et al. T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content. *Radiology* 1999 May;211(2):489-95.

# Enfermedad de Parkinson: cuadro clínico y progresión

## Definición

La Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI) es una enfermedad neurodegenerativa que progresa lentamente sin causa definida. Se caracteriza en la anatomía patológica por una pérdida de neuronas pigmentadas y gliosis, principalmente de la sustancia negra pars compacta y del locus ceruleus y por la presencia de inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas ubiquitina positivas en las neuronas en degeneración llamados cuerpos de Lewy.

## Epidemiología

Los estudios epidemiológicos y genéticos de la EPI presentan dificultades metodológicas debido a que el diagnóstico in vivo depende por completo de la historia clínica y hallazgos del examen físico. Frente a la inexistencia de un marcador biológico que tenga la sensibilidad y especificidad suficiente para realizar el diagnóstico, se utilizan los criterios del Banco de Cerebros de Londres. Estos consisten en tres pasos: diagnóstico del parkinsonismo, elementos que plantean la sospecha de un parkinsonismo atípico y elementos que refuerzan la posibilidad del diagnóstico de EPI. Son el método más usado para establecer el diagnóstico pese a lo cual entre un 16 a 24 % de los casos son erróneamente calificados como EPI.

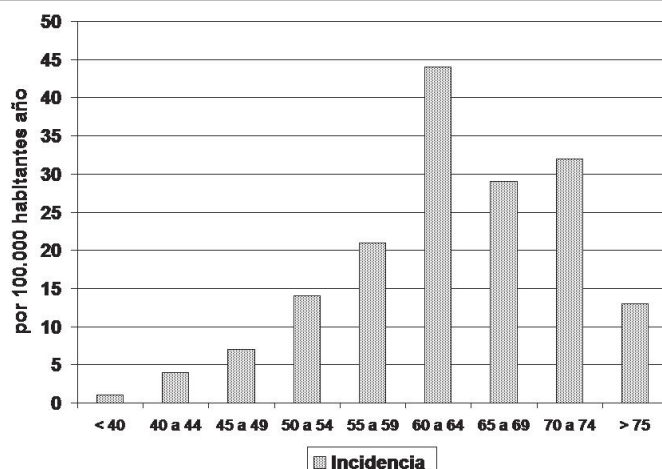
Los estudios de prevalencia e incidencia muestran una marcada variación geográfica, con tasas de incidencia entre 4.5 a 21 por 100.000 de población al año. Dado que se trata de una enfermedad crónica, su prevalencia es mayor, calculándose en 18 por 100.000 habitantes en

China, hasta 328 por 100.000 habitantes en India, si se ajustan por las edades de la población serían entre 72–258.8 por 100.000 habitantes.

Estas variaciones se pueden explicar, en parte, por factores metodológicos y la diferente composición etaria de las poblaciones. Las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud estiman un incremento de la prevalencia de estas enfermedades por el proceso natural de envejecimiento de la población.

La mayor incidencia se encuentra entre los 60 y 69 años; los casos en menores de 40 años son poco frecuentes y no representan más del 5% del total. Cuando debuta antes de los 40, se habla de comienzo temprano y si lo hace antes de los 20 años se habla de un cuadro juvenil. La prevalencia en Chile fue estimada en 190 casos por cada 100.000 habitantes, mediante un estudio epidemiológico de enfermedades neurológicas con metodología puerta a puerta, llegando hasta el 1% en la población mayor de 65 años.

El gráfico anexo muestra la incidencia en relación a los segmentos etarios realizado en Ferrara, Italia



## Genética

El factor genético en la EPI fue precozmente sospechado con la observación de casos familiares, especialmente en los de inicio juvenil. Los primeros estudios en genética de EPI se focalizaron en genes que participan en el metabolismo de la dopamina, como tirosinahidroxilasa o monoaminooxidasas. Sin embargo, el resurgimiento del concepto fue dado por el descubrimiento de las mutaciones en el gen de la alfa- sinucleína, componente fundamental de los cuerpos de Lewy, en casos de EPI de herencia autosómica dominante y deleciones del brazo largo del cromosoma 6 en casos de parkinsonismo juvenil.

La mayoría de los casos de EPI son de presentación esporádica, habiéndose estudiado en poblaciones amplias en que no se encontraron alteraciones genéticas específicas, al menos en sitios relacionados a la alfa- sinucleína, por lo que se sugiere que la contribución genética es probablemente poligénica asociada a factores ambientales.

Estudios comunitarios han mostrado que el riesgo de presentar EPI en padres o hermanos directos de un paciente es de 2% comparado con el 1% en familiares de personas sanas<sup>(14)</sup>.

## Etiopatogenia

La Enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa, progresiva, de etiología actualmente desconocida. Se postulan varias teorías posibles para la Enfermedad de Parkinson como la apoptosis o muerte neuronal programada, teorías sobre el estrés oxidativo, teorías sobre alteraciones mitocondriales, mecanismos de exitotoxicidad, la citotoxicidad del calcio, mecanismos inmunológicos, déficit de factores de crecimiento neural, entre otras. No obstante, ninguna de estas hipótesis ha sido suficiente para explicar satisfactoriamente los mecanismos de muerte neuronal en la Enfermedad de Parkinson.

## Clínica

La Enfermedad de Parkinson afecta predominantemente el aspecto motor del paciente, sin embargo, es un síndrome mucho más complejo que involucra otros aspectos no motores como la cognición, patologías

psiquiátricas, trastornos del sueño y fallas del sistema nervioso autónomo, entre otros.

Previo a la aparición de los síntomas motores, se pueden presentar algunas manifestaciones como pérdida de la capacidad de olfacción, trastornos del sueño, cambio de la personalidad, depresión, fatigabilidad, astenia, dolores musculares generalizados o localizados resistentes a tratamiento de analgesia habitual.

Los síntomas motores de la EPI aparecen cuando más del 80% de las neuronas dopaminérgicas se han perdido. La destrucción neuronal es asimétrica por lo que habitualmente compromete primero una extremidad, extendiéndose inicialmente sobre ese hemicuerpo y luego bilateral, en una lenta progresión.

El diagnóstico clínico de la EPI se basa en la existencia de signos considerados cardinales: bradicinesia, temblor y rigidez. La alteración de los reflejos posturales habitualmente no resulta de utilidad en el diagnóstico inicial ya que, en general, es de aparición más tardía.

Los criterios diagnósticos basados en la combinación de hallazgos clínicos aumentan la especificidad del diagnóstico, sin embargo, la certeza diagnóstica sólo se logra con confirmación anatomopatológica.

Los criterios más reconocidos por la comunidad neurológica son los propuestos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de EPI del Reino Unido, que están basados en observaciones y correlaciones clínico-patológicos de un amplio número de casos.

Se distinguen tres pasos para establecer el diagnóstico de EPI. El primer paso establece criterios para el diagnóstico del síndrome parkinsoniano; el segundo paso da cuenta de criterios que excluyen el diagnóstico, es decir, hacen sospechar de diagnósticos alternativos a la EPI, especialmente si estos son síntomas de aparición precoz. Por último, un tercer paso es considerar criterios que apoyan el diagnóstico de EPI. Si bien no son signos cardinales y necesarios para el diagnóstico, el que estén presentes dan mayor probabilidad a la presencia de la enfermedad.

## Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Parkinson Idiopática

**Primer paso:** establecer el diagnóstico de síndrome parkinsoniano

- Bradicinesia

y al menos uno de los siguientes puntos:

- Rigidez muscular
- Temblor de reposo
- Inestabilidad postural

**Segundo paso:** criterios de exclusión para Enfermedad de Parkinson, la presencia de cualquiera de ellos excluye el diagnóstico:

- Historia de accidentes vasculares a repetición con un cuadro de parkinsonismo instalado en escalera.
- Historia de traumas de cráneos repetidos.
- Historia de encefalitis.
- Crisis oculogiras.
- Tratamiento con neurolépticos previo al inicio de los síntomas.
- Más de dos pacientes con parkinsonismo en la familia.
- Remisión sustancial espontánea.
- Cuadro unilateral estricto por más de tres años.
- Parálisis supranuclear de la mirada.
- Signos cerebelosos.
- Síntomas severos de disautonomía de presentación temprana.
- Presentación temprana y severa de demencia con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxias.
- Piramidalismo.
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocéfalo comunicante en estudio de neuroimágenes.
- Ausencia de respuesta a dosis altas de levodopa, descartando alteraciones de la absorción.
- Exposición a MPTP.

**Tercer paso:** criterios positivos que soportan en forma prospectiva el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson. Presencia de al menos tres de ellos para establecer el diagnóstico definitivo:

- Inicio unilateral.
- Temblor de reposo presente.
- Enfermedad progresiva.
- Persistencia de asimetría con mayor afectación del lado por el que se inicio la enfermedad.
- Excelente respuesta de los síntomas motores a la levodopa.
- Corea inducida por la levodopa.
- Respuesta a la levodopa por 5 años o más.
- Curso clínico mayor de 10 años.



## Síntomas

**Bradicinesia:** Se evidencia en las tareas motoras que requieren mayor destreza y movimientos secuenciales, acentuándose cuando se realiza otro movimiento concomitante. En la actividad diaria la bradicinesia es evidente en múltiples aspectos, en el enlentecimiento y pequeños pasos de la marcha, disminución o ausencia de braceo, dificultad para abotonar la ropa, empequeñecimiento de la letra en forma progresiva (micrografía).



En etapas avanzadas de la enfermedad, los pacientes presentan dificultad para mantener el equilibrio, episodios de congelamiento en la marcha y disfagia, reflejando un mayor compromiso a nivel axial.

**Temblo:** El temblor característico de la EPI es de reposo. Se detecta cuando los músculos involucrados no están activados voluntariamente y disminuye durante la mantención de una postura o al realizar un movimiento. Con frecuencia compromete distalmente las extremidades superiores con un movimiento de oposición alternante del pulgar y el índice, dando la clásica apariencia de cuenta monedas. Al continuar la evolución se hace bilateral y, en etapas más avanzadas, puede comprometer la cara, labios y mandíbula.

Tiene una frecuencia de 3-6 Hz, suele aumentar al distraer al paciente o al hacerlo realizar alguna tarea que requiera concentración. Desaparece durante el sueño y empeora con la ansiedad. Aunque es poco frecuente, la EPI puede iniciarse con un cuadro de temblor de reposo como síntoma único, agregándose los otros síntomas después de años de evolución.

Se han descrito diferentes formas de presentación del temblor en la EPI. La ausencia de temblor no descarta el diagnóstico de EP.

**Rigidez:** Puede llegar a ser tan extrema que no permita la movilización completa en el rango articular. Está presente en un 89-99% de los pacientes durante la primera evaluación.

**Alteración de los reflejos posturales:** Este es uno de los síntomas que provoca mayor incapacidad en la EPI, pues predispone a caídas y es causa habitual de la pérdida de la autonomía del paciente. De todos modos, es uno de los

### Síntomas bradicinéticos en EPI:

- Disminución de la velocidad de movimientos
- Aumento de la latencia de inicio de movimientos voluntarios
- Fatigabilidad en movimientos repetitivos
- Disminución de la amplitud de los movimientos
- Sacadas hipométricas y descompuestas
- Hipofonía
- Micrografía
- Sialorrea
- Disminución del parpadeo
- Hipomimia
- Marcha a pasos cortos
- Congelamiento de la marcha

### Calificación de los síndromes temblorosos en parkinsonianos

#### Tipo I o clásico

Temblo de reposo o reposo y postural con la misma frecuencia

#### Tipo II

Temblo de reposo y postural/cinético pero con diferente frecuencia

#### Tipo III

Sólo temblor postural/cinético  
Temblo de reposo monosintomático

signos cardinales de la EPI, ya que en las etapas iniciales de la enfermedad se manifiesta sólo en forma de una ligera desestabilización ante la prueba del empujón. En esta etapa presenta una buena respuesta a la terapia. Con la progresión de la enfermedad se hace más evidente, junto con la aparición de otros síntomas axiales como disfagia.

La aparición precoz de inestabilidad postural debe hacer sospechar de diagnósticos alternativos a la EPI, como la parálisis supranuclear progresiva.

En 1987, se publicó la escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale) que, en la actualidad, es mundialmente aceptada y considerada una herramienta útil para la objetivación clínica multidimensional de la Enfermedad de Parkinson. Esta escala, en su segmento relacionado con los aspectos motores (parte III), tiene utilidad como instrumento para evaluar la progresión de la EP, que varía en promedio del 1.5% (0.6-4.5%) por año.

A pesar que la UPDRS se correlaciona con el grado de invalidez y con la calidad de vida de los pacientes, en los últimos años se han diseñado escalas que incorporan con mayor énfasis los síntomas no motores.

---

## Reference List

- (1) Chana P, Miranda M, Villagra R, Salinas R, Cox P, Valdivia F. Diagnostico, evaluación y tratamiento de la enfermedad de Parkinson: Guia Practica. Rev.chil.neuro-psiquiatr. 39[Suplemento 1], 1-56. 2001. Ref Type: Journal (Full)
- (2) Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005 Feb;20(2):224-30.
- (3) Errea JM, Ara JR, Aibar C, de Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 1999 Jul;14(4):596-604.
- (4) Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991 Oct;114 ( Pt 5):2283-301.
- (5) Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 Jun;51(6):745-52.
- (6) Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991 Feb;41(2 ( Pt 1)):168-73.
- (7) Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology* 1998 Feb;50(2):318.
- (8) Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993;60:595-9.
- (9) Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993 Feb;50(2):140-8.
- (10) Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. *Neurology* 2001 Nov;57(10 Suppl 3):S34-S38.
- (11) Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Dec;78(12):1304-9.
- (12) Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006 Apr 11;66(7):968-75.
- (13) Tapia-Nunez J, Chana-Cuevas P. [Diagnosis of Parkinson's disease]. *Rev Neurol* 2004 Jan 1;38(1):61-7.
- (14) Marder K, Tang MX, Mejia H, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: a community based study. *Neurology* 1996;47:155-160

# Parkinsonismos atípicos

## Definición

El síndrome parkinsoniano puede ser producido por una amplia variedad de causas. La mayor dificultad para realizar un diagnóstico diferencial es en relación con otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso central de presentación esporádica, en las que el parkinsonismo es un elemento destacado del cuadro. Las más relevantes son la Atrofia Multisistémica, Parálisis Supranuclear progresiva, enfermedad de Cuerpos de Lewy y Degeneración Corticobasal.

Al no existir marcadores biológicos confiables, el diagnóstico se basa en síntomas y signos clínicos que se presentan durante la enfermedad. La certeza diagnóstica depende del estudio anatomopatológico cuando fallece el paciente.

El diagnóstico diferencial es especialmente difícil en la etapa inicial de la enfermedad, período en que los síntomas no tienen la intensidad suficiente para que permitan caracterizar el cuadro, siendo sólo la evolución de éstos lo que facilita establecer el diagnóstico.

## Atrofia Multisistémica (AMS)

El término atrofia multisistémica fue acuñado por Graham y Oppenheimer en 1969 al describir una enfermedad degenerativa, primaria y esporádica del sistema nervioso central que combinaba parkinsonismo, trastornos autonómicos, piramidismo y/o alteraciones cerebelosas.

Su causa es desconocida pero esta enfermedad, al igual que la EPI y la demencia por cuerpos de Lewy, parece ser el resultado de una alteración en la alfa-sinucleína y se considera parte de las denominadas sinucleinopatías.

A fines de la década de los ochenta se realiza la caracterización anatomopatológica, permitiendo definir clínicamente el cuadro, mediante los criterios propuestos por Quinn, donde se establecen dos tipos de presentación según los síntomas que prevalecen. Una es la forma estrionigrica, en que predomina el parkinsonismo (AMS-P) y la olivopontocerebelosa, donde preponderan los trastornos de tipo cerebelosos (AMS-C).

La enfermedad se inicia generalmente entre la quinta y sexta década de la vida, con una sobrevivencia promedio de nueve años. Su prevalencia estimada es de 5 a 15 por cada 100.000 habitantes. En series con confirmación diagnóstica anatomopatológica, su incidencia está entre un 3,6 a 22% con una media de 8,6% de los pacientes con parkinsonismo.

Los síntomas autonómicos se presentan inicialmente como hipotensión ortostática, urgencia miccional, disfunción eréctil. Con la progresión de la enfermedad, los síntomas son

más severos apareciendo síncope, incontinencia urinaria e impotencia.

La hipotensión ortostática se define como un cambio en las cifras de presión arterial entre la registrada con el paciente en decúbito y la tomada tres minutos después de estar de pie. Para el diagnóstico requiere una baja mayor de 30 mmHg en la presión sistólica o 15 mmHg en la presión diastólica.

En el 75% de los casos estos trastornos aparecen cuatro años después del inicio de los primeros síntomas de la enfermedad, aunque algunos casos debutan con ellos.

El parkinsonismo de predominio acineto rígido puede asociarse a temblor en un tercio de ellos. Este se ha descrito como un temblor irregular por la interferencia de sacudidas mioclónicas ("jerky tremor"). En sólo un 10% de los pacientes se presenta el característico temblor de reposo de la Enfermedad de Parkinson.

El trastorno cerebeloso se presenta como una marcha atáxica asociada a inestabilidad, disartria, dismetría, temblor de intención, nistagmo y dismetría ocular.

Los signos piramidales como la hiperreflexia, reflejo plantar extensor suelen estar presentes, aunque no son determinantes para el diagnóstico. También pueden estar presentes otros síntomas como la disfagia, mioclonías, estridor laríngeo, trastornos conductuales del sueño REM y trastornos de la mirada.

### Criterios diagnósticos (según el segundo consenso del diagnóstico AMS)

El diagnóstico de la AMS se ha dividido en tres grupos dependiendo de la sensibilidad y especificidad que permiten los síntomas presentes.

#### **AMS definitiva:**

Requiere de hallazgos anatomopatológicos específicos

- Extensas y abundantes inclusiones gliales citoplasmáticas de alfo-sinucleína (inclusiones de Papp-Lantos), asociados a cambios neurodegenerativos estriato-nigrales o olivopontocerebelosos

#### **MSA probable:**

- Enfermedad esporádica, progresiva de aparición en adultos (mayor de 30 años).
- Falla sistema nervioso autonómico con compromiso urinario (incontinencia), disfunción eréctil o hipotensión ortostática.
- Pobre respuesta a levodopa de los síntomas parkinsonianos.
- Síntomas cerebelosos.

#### **AMS posible:**

- Enfermedad esporádica, progresiva de aparición en adultos (mayor de 30 años).
- Parkinsonismo o
- Síndrome cerebeloso
- Al menos un elemento sugerente de falla del sistema nervioso autonómico (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional, aumento del residuo miccional (>100 ml), disfunción eréctil, baja de la presión arterial que no cumple con los niveles de disminución anteriormente descritos).
- Más alguno de los siguientes elementos:
  - Signo de Babinski con hiperreflexia.
  - Estridor laríngeo.
  - Parkinsonismo rápidamente progresivo.
  - Escasa respuesta a levodopa.
  - Inestabilidad postural en los primeros tres años de la aparición de los síntomas motores.

- Ataxia de la marcha, disartria, dismetría de extremidades o movimientos oculares.
- Disfagia en los cinco primeros años de aparición de síntomas motores.
- Resonancia magnética con atrofia del putamen, pedúnculo cerebeloso medio, protuberancia o cerebelo.
- Hipointensidad putaminal con hiperintensidad lineal en zona lateral del putamen o zona hiperintensa en forma de cruz en el mesencefalo en T2.
- Hipometabolismo en putamen, encéfalo tronco cerebral o cerebelo en PET-FDG.
- Denervación presináptica nigroestriatal en SPECT o PET.

### **Estudio**

Los estudios de neuroimágenes no son específicos, pero pueden ayudar. En la tomografía computada cerebral en la AMS tipo OPCA se puede evidenciar una atrofia cerebelosa. En la resonancia magnética cerebral de 1,5 T se puede observar hipointensidad T2 en putamen por depósitos de hierro.

La electromiografía del esfínter uretral externo o del esfínter anal demuestra denervación con aparición de unidades motoras polifásicas, reflejo del daño parasimpático sacro.

Las mioclonias reflejas que se observan preferentemente en la forma cerebelosa pueden ser objetivadas mediante el estudio neurofisiológico.

### **Tratamiento:**

Las mioclonias reflejas que se observan preferentemente en la forma cerebelosa pueden ser objetivadas mediante el estudio neurofisiológico.

### **Parkinsonismo**

Dos tercios de los casos con AMS presenta una pobre o nula respuesta a la levodopa, sin embargo, otro tercio tienen una buena o moderada respuesta, que suele decaer con la evolución de la enfermedad.

Para definir una pobre o nula repuesta se recomienda haber utilizado levodopa más inhibidor de la descarboxilasa (ID) en dosis de 1200 o 1500 mg al día por al menos tres meses.

### **Tratamiento sintomático de la hipotensión ortostática:**

- Medidas no farmacológicas: aumento de sal y agua en la dieta, medias compresivas en extremidades inferiores y angulación de la cama con elevación de la cabecera (evita hipertensión nocturna).
- Medidas farmacológicas.
- Modificar medicación: suspender diuréticos, antihipertensivos, en especial, agonistas dopaminérgicos. Iniciar vasopresores y minaralocorticoides (midodrine y fludrocortisona).

### **Manejo sintomático de síntomas urinarios:**

Controlar periódicamente la aparición de infección urinaria. Iniciar con oxibutina en falla tipo irritativa y alfa-adrenérgicos en falla obstructiva.

### **Tratamiento de la disfunción eréctil:**

Tratamiento de síntomas psiquiátricos y psicológicos (depresión, terapia de pareja), sildenafil (tiende a producir hipotensión), sistemas mecánicos.

## **Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP)**

Steele, Richardson y Olszewski describieron esta enfermedad en 1964, también conocida como Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP). Se caracteriza por trastornos de la mirada conjugada vertical, especialmente hacia abajo, parálisis pseudobulbar, disartria, distonia axial y demencia.

Es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central de presentación esporádica que comienza después de los cuarenta años y, en la mayoría de los casos, alrededor de los sesenta años.

La PSP es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia de 1,4 por 100.000 habitantes. Al considerar criterios clínicos para el diagnóstico de la PSP, ésta representa alrededor de un

5% de los parkinsonismos. Sin embargo, con criterios histo-patológicos aumenta a un 18%, evidenciando la dificultad de un diagnóstico acertado en vida del paciente.

### **Clínicamente se pueden distinguir:**

Trastornos motores que se presentan como un cuadro de parkinsonismo acinético rígido asociado a una pérdida de los reflejos posturales con caídas frecuentes que aparecen dentro del primer año de evolución, lo cual lleva a la imposibilidad de mantenerse en pie. Los pacientes presentan un aumento del tono muscular axial respecto al distal con extensión del cuello en retrocollis, adoptando una postura erecta en hiperextensión, que le da una apariencia de majestuosidad (distonia axial).

El trastorno de la mirada se caracteriza por un enlentecimiento y, finalmente, la imposibilidad de ejecutar los movimientos oculares en especial en la mirada vertical conjugada hacia abajo.

En el adulto mayor con frecuencia se pueden encontrar trastornos de la mirada conjugada hacia arriba y de la convergencia que no tienen significado patológico.

El trastorno de la mirada conjugada observado en la PSP está presente en los movimientos voluntarios y de seguimiento, sin embargo, esta limitación es menor en los movimientos oculares reflejos, como al obtener el reflejo oculocefálico, en que se le gira activamente la cabeza al paciente y se obtiene el fenómeno conocido como “ojos de muñecas”. Con frecuencia este reflejo no es explorado en el plano vertical. Estos trastornos son de presentación gradual pudiendo llegar con la evolución de la enfermedad a un oftalmoplejía, en que se compromete la mirada conjugada en todos los sentidos e incluso en un pequeño número de pacientes se puede perder la respuesta refleja.

En la primera etapa de la enfermedad se compromete la velocidad de los movimientos sacádicos de los ojos. En muchos casos se presenta una hipometría y descomposición de los movimientos sacádicos, similar al fenómeno conocido en la literatura anglosajona como “square wave jerks”. Se puede asociar a blefaroespasmos que, en algunos casos, se comporta como una apraxia parpebral, es decir, una dificultad para abrir voluntariamente los ojos por la inhibición supranuclear del músculo elevador de los párpados.

***Varias enfermedades neurológicas se presentan con trastornos de la mirada***

(adaptado de Lees A, 1995):

Atrofia Multisistémica tipo olivopontocerebelosa.

Degeneración Corticobasal.

Atrofia Dento-palido-nigro-lusial.

Niemann-Pick de inicio tardío.

Enfermedad de Joseph.

Los trastornos conductuales y neuropsiquiátricos, más frecuentes son el síndrome frontal, se presentan como una falla de la función ejecutiva, apatía, cambio de personalidad, prensión forzada, perseveración de las conductas, enlentecimiento de pensamiento, disminución de la atención, disminución de la fluencia verbal. En muchos casos, se constituye un cuadro de demencia de tipo fronto-límbico.

El síndrome pseudobulbar está presente, en todos los pacientes, en diferentes grados y puede ser uno de los síntomas de inicio de la enfermedad.

Se presenta disartria que evoluciona a anartria. Trastornos de la deglución, que llegan a requerir uso de gastrostomía para la nutrición, siendo un factor de mal pronóstico su aparición precoz. También se presentan otros síntomas y signos de liberación piramidal como la risa y llanto espasmódico, reflejo de Babinski, exaltación de reflejos osteotendíneos.

La PSP se presenta habitualmente en la séptima década de la vida. Es un cuadro que progresa rápidamente con importantes trastornos del equilibrio, inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes, lo cual suele ser el primer síntoma. Durante el primer año de evolución, se asocian disartria y un síndrome acineto-rígido que no responde al tratamiento con levodopa. En la mitad de los casos durante el primer año de evolución aparecen los trastornos conductuales, sin embargo, es poco frecuente que éstos sean los primeros síntomas. Los trastornos de la mirada conjugada vertical, que son característicos de la enfermedad, están presentes durante el primer año en más de la mitad de los casos, pero en muchos de ellos pueden aparecer en estados más tardíos de la enfermedad.

La supervivencia media desde el inicio de la enfermedad es de aproximadamente 5 a 7 años. Aquellos pacientes que presentan caídas frecuentes durante el primer año de evolución tienen una supervivencia más corta. La

causa de muerte más frecuente son los cuadros broncopulmonares secundarios a aspiración.

El diagnóstico diferencial con los otros síndromes acineto-rígidos, como la enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, degeneración córtico basal, demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular multifarcto, habitualmente es muy difícil, especialmente, en las etapas iniciales de estas enfermedades.

Los criterios clínicos de diagnóstico no permiten certeza.

**Criterios clínicos para el diagnóstico de la PSP:**

**Criterios mayores de inclusión**

Enfermedad gradualmente progresiva.

Inicio después de los 40 años.

Trastorno de la mirada vertical de tipo supranuclear.

Trastorno de la estabilidad postural, con caídas frecuentes de aparición precoz, antes del año de evolución.

No hay evidencia de otras enfermedades que puedan explicar los síntomas.

**Criterios de apoyo**

- Síndrome acineto-rígido simétrico con rigidez de predominio proximal.
- Postura de cuello anormal (retrocollis).
- Pobre o ausente respuesta del parkinsonismo al uso de levodopa o agonistas dopaminérgicos.
- Disfagia y disartria de inicio precoz.
- Trastorno cognitivo de tipo frontal con inicio precoz.

**Criterios de exclusión**

- Reciente historia de encefalitis (encefalitis letárgica).
- Mano ajena o trastornos sensoriales de origen cortical parietal (degeneración córtico basal).
- Atrofia focal frontal o temporo-parietal.
- Cuadro en que predominan las alucinaciones y delirio no relacionado a terapia dopaminérgica (enfermedad de Cuerpos de Lewy).
- Demencia de tipo cortical, en que predomina déficit de memoria (enfermedad de Alzheimer).

- Cuadro en que predomina precozmente los síntomas cerebelosos o disautonómicos (atrofia multisistémica).
- Cuadro predominantemente acineto-rígido muy asimétrico (Enfermedad de Parkinson).
- Evidencia en tomografía computada o resonancia magnética de cerebro de lesiones estructurales importantes.

## Patología

En el estudio macroscópico se observa atrofia cerebral y dilatación secundaria de los ventrículos. En el estudio microscópico se puede distinguir pérdida neuronal, gliosis y numerosos ovillos con neurofilamentos (Tau +) en el globo pálido, núcleo subtálmico, sustancia nigra parte compacta y reticulada, colículo superior, área pretectal, sustancia gris periacueductal y núcleos del puente. Con menor intensidad se afectan otras áreas del cerebro. Muchos de los ovillos neurofibrilares son de tipo globoso en forma de llama. El grado de pérdida de neuronas es inversamente proporcional a la aparición de ovillos.

En el estudio con tomografía computada o resonancia magnética cerebral de los pacientes con PSP, en muchos casos, se encuentra una atrofia generalizada, más marcada en el tronco cerebral. En las imágenes de resonancia magnética cerebral se puede ver una hipointensidad del putamen en las secuencias T2. Estos hallazgos son inespecíficos y se presentan en otros síndromes acineto-rígidos como la atrofia multisistémica.

En los pacientes con PSP, la determinación de los diámetros del tronco cerebral en la línea media a nivel cuadrigeminal entre el colículo superior y la fosa interpeduncular, muestra diámetros menores a los 15 mm siendo lo normal  $18 \pm 1,3$  mm. No existe una correlación significativa estadísticamente entre la magnitud de estos diámetros y el cuadro clínico.

## Tratamiento:

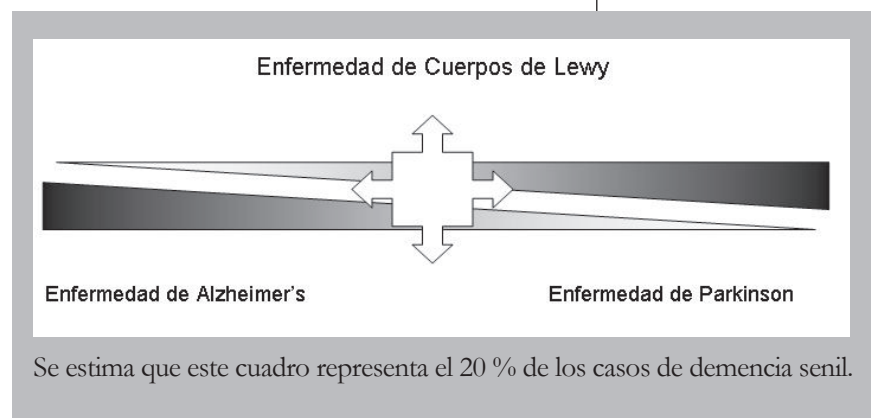
El tratamiento farmacológico suele ser decepcionante, probablemente porque existe un compromiso multisistémico.

El cuadro acineto-rígido puede ser tratado con levodopa u otro dopaminérgico. Se debe considerar que si no hay respuesta al administrar al menos 1500 mg/día de levodopa asociado a benzerazida por más de tres meses no es necesario mantener el tratamiento.

En algunos casos, se puede obtener una respuesta pobre o moderada y de unos pocos meses de duración, en la etapa inicial de la enfermedad. El uso de amantadina se ha propuesto como de moderada utilidad. La oftalmoparesia no responde al tratamiento con fármacos. Los síntomas del síndrome pseudobulbar pueden beneficiarse del uso de antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina, lo cual mejora la calidad de vida. Posiblemente este efecto se encuentre mediado por el efecto sobre el estado afectivo del paciente. Los trastornos cognitivos tienen una pobre respuesta al uso de agentes colinesterásicos que pueden ser usados.

## Enfermedad de cuerpos de Lewy

Esta entidad ha sido recientemente reconocida como un cuadro diferente a la enfermedad de Parkinson y de Alzheimer. Se caracteriza como una afección degenerativa del sistema nervioso central con trastorno cognitivo fluctuante, trastornos conductuales de tipo alucinatorio especialmente visual y parkinsonismo. El estudio de la alfa sinucleína proteína, que compone los corpúsculos de Lewy, ha fortalecido la teoría que, la Enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer con corpúsculos de Lewy y la enfermedad de los cuerpos de Lewy, sean un espectro de formas de presentación de una misma entidad que se ha llamado sinucleopatías.



**En esta enfermedad podemos distinguir tres dominios clínicos:**

**Deterioro cognitivo:** se caracteriza por presentar déficit de memoria, alteraciones de las funciones ejecutivas, alteración de la fluencia verbal y del manejo visoespacial.

El déficit de memoria es de aparición tardía, el *screening* con mini-mental test es poco sensible para detectar los pacientes con enfermedad de cuerpos de Lewy. Las fluctuaciones del estado cognitivo y el alerta son comunes a todos los estados de deterioro cognitivo, especialmente, ante factores de descompensación como problemas metabólicos o infecciones. En los pacientes con enfermedad de cuerpos de Lewy, este fenómeno, es especialmente significativo y de aparición precoz, pudiendo presentar episodios de desconexión o cuadros confusionales prolongados.

**Trastornos psiquiátricos:** consiste en la presentación de alucinaciones visuales, visión de animales, personas o sombras amenazantes. También pueden aparecer alucinaciones auditivas y cuadros deliriosos estructurados de tipo paranoides. Las alucinaciones visuales se pueden presentar precozmente incluso en casi la mitad de los casos sin medicación antiparkinsoniana.

Estos cuadros alucinatorios son diferentes a lo observado en la Enfermedad de Parkinson, en la que se presentan preferentemente en etapas avanzadas de la enfermedad y suelen ser menos intensos.

Al usar neurolépticos se evidencia una sensibilidad marcada a ellos. El 80% de los casos que se les administra neurolépticos clásicos presentan aumento del deterioro cognitivo, somnolencia marcada y empeoramiento de su parkinsonismo. La intensidad de este fenómeno varía de un caso a otro.

Los neurolépticos atípicos también pueden presentar esta reacción, por lo que se recomienda, si fuera necesario, iniciar la terapia con neurolépticos atípicos con dosis bajas, a modo de probar la sensibilidad de paciente.

Los trastornos conductuales del sueño REM se pueden presentar en estos pacientes pero también son frecuentes en otros parkinsonismos.

El parkinsonismo se presenta en forma de un síndrome acineto rígido que responde a levodopa y que, en general, aparece después del trastorno cognitivo. La presencia de mioclonias puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial. El

17% de los casos los presentan, en tanto, en la Enfermedad de Parkinson idiopática está ausente.

**Trastornos del sistema autonómico:** estos pacientes presentan hipotensión ortostática, síncope y los estudios autonómicos demuestran un claro compromiso del sistema autonómico.

**Criterios diagnósticos para la enfermedad de cuerpos de Lewy**

**Criterios diagnósticos mayores:**

- Deterioro cognitivo que interfiere con el desempeño de las actividades de la vida diaria.
- Pérdidas de la memoria.
- Déficit en la atención.
- Trastorno de tipo frontal y especialmente en las habilidades visoespaciales.

**y, al menos, uno de los siguientes criterios**

- Fluctuaciones de la cognición con pronunciadas variaciones de la atención y el alerta.
- Alucinaciones visuales recurrentes.
- Parkinsonismo.

**Apoyan el diagnóstico:**

- Caídas repetidas.
- Síncopes.
- Pérdidas de conciencia transitorias.
- Hipersensibilidad al uso de neurolépticos.
- Delirios y alucinaciones.

**Patología**

El estudio anatomopatológico demuestra cuerpo de Lewy (eosinofílicos) distribuidos difusamente en la corteza y preferentemente en lóbulo temporal, cíngulo y corteza insular.

El estudio neuroradiológico es de ayuda para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y enfermedad de cuerpos de Lewy.

En estudios con tomografía de emisión de positrones simples (SPECT) con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO se ha observado un patrón de hipoperfusión occipital que podría hacer sospechar el diagnóstico.

El tratamiento debe ser enfocado según los diferentes ámbitos que afecta la enfermedad.

En lo cognitivo, el uso de anticolinesterásicos



(rivastigmina o donepezilo) ha resultado de utilidad mejorando la atención, disminuyendo las alucinaciones y los delirios. Con respuesta incluso superior a la observada en Alzheimer.

En los trastornos psiquiátricos o delirio, el uso

de neurolépticos puede resultar imperioso, prefiriéndose el uso de neurolépticos atípicos como la quetiapina o la clozapina. Deben iniciarse en dosis bajas para probar la sensibilidad e incrementarlas gradualmente según la necesidad del paciente.

Medicamento	Dosis inicial	Dosis mantención	Cuidados
Quetiapina	25 mg	100 a 200 mg	Síndrome metabólico
Clozapina	12,5 mg	50 a 150 mg	Requiere monitoreo hematológico

## Degeneración Cortico Basal

Fue descrita por Rebeiz como una degeneración corticodentatonigral, relacionada con la enfermedad de Pick, con presencia de atrofia cortical con neuronas balonadas (células de Pick). Este síndrome ha sido caracterizado por signos extrapiramidales asimétricos (síndrome acineto rígido y distonía), asociado a signos de disfunción cortical parietal (apraxia, agrafestesia y mano ajena), asteronoxis, deterioro funciones cognitivas, signos piramidales, parálisis de la mirada vertical y mioclonias reflejas. Se presenta entre la sexta y octava década de la vida.

Es una enfermedad poco frecuente y se estima que representa menos del 5% de los parkinsonismos en centros especializados. No se conoce su prevalencia en la población general.

En la clínica, se pueden definir tres ámbitos de compromiso: los trastornos del movimiento, trastornos de la funciones cognitivas y trastornos en sistema piramidal.

Los trastornos del movimiento se presentan como un síndrome acineto-rígido de aparición precoz, asociado a posturas distónicas de la mano que se van haciendo evidentes con la evolución de la enfermedad. De igual modo, las mioclonias espontáneas o reflejas de las manos pueden ser confundidas con un cuadro tembloroso. El cuadro característicamente se instala en forma asimétrica. Los pacientes presentan trastornos del equilibrio en las etapas tardías de la enfermedad.

Los trastornos de las funciones cerebrales superiores se presentan en forma de disfunción cortical focal inicialmente asimétrica en forma de apraxia, trastorno sensitivo cortical, mano ajena, síntomas frontales, entre otros. El cuadro clínico completo es de aparición más tardía.

Los trastornos piramidales son frecuentes en las etapas tardías del proceso degenerativo, como disartria, disfagia y signos de liberación piramidal.

Otros signos como trastornos de la mirada, apraxia parpebral o blefaroespasmos también pueden estar presentes.

### Criterios diagnósticos de la Degeneración Córtrico Basal

#### Criterios de inclusión

- Enfermedad de curso progresivo.
- Inicio asimétrico en cualquiera de sus expresiones.
- Presencia de disfunción cortical.
- Afasia.
- Trastorno sensitivo cortical.
- Mano ajena.
- Movimientos anormales
- Síndrome acineto-rígido que no responde a levodopa.
- Mano distónica.
- Mano mioclónica.

#### Criterios de exclusión

- Presentación de deterioro cognitivo global.
- Respuesta a levodopa de los síntomas.
- Parálisis de la mirada.

- Temblor de reposos clásico parkinsoniano.
- Trastornos autonómicos severos.
- Lesiones cerebrales que justifiquen un parkinsonismo.

**Patología**

El diagnóstico anatomopatológico puede resultar difícil de diferenciar de patologías como la enfermedad de Pick o de la Parálisis Supranuclear Progresiva. El estudio histológico revela la pérdida de neuronas en la sustancia negra y en áreas corticales focales de la región fronto parietal e involucra en forma variable estructuras nucleares.

Estudio de neuroimágenes estructural como funcional demuestra una atrofia asimétrica de predominio sobre la región parietal correspondiendo al lado más afectado, en el 50% de los pacientes. El estudio con neuroimágenes funcionales puede resultar de utilidad al demostrar una asimetría marcada en la función cortical.

Desafortunadamente, el tratamiento en este tipo de enfermedades neurodegenerativas tiene una pobre respuesta a las diferentes formas de terapia y se reduce a tratamientos sintomáticos similares a los otros parkinsonismos atípicos.

<b>Diagnóstico diferencial de los Parkinsonismos</b>					
<b>Clínica</b>	<b>AMS</b>	<b>PSP</b>	<b>ECL</b>	<b>DCB</b>	<b>EPI</b>
<b>Síndrome acineto rígido</b>	+++	+++	+++	+++	+++
<b>Respuesta a la levodopa</b>	+	+ 0 -	++	+ 0 -	++++
<b>Disfunción cortical</b>					
• Frontal	-	++	++	+++	-
• Sensitivo	-	-	-	+++	-
• Memoria	-	+	++	++	-
<b>Trastornos conductuales</b>	+	++	+++	++	+
<b>Trastornos piramidales</b>	++	++	++	++	++
<b>Trastornos autonómicos</b>	++++	-	+++	-	++
<b>Trastornos del equilibrio</b>	+++	++++	++	+++	+
<b>Mioclónicas</b>	++	-	++	+++	-
<b>Trastornos de la mirada</b>	+	++++	-	++	-

---

## Reference List

- Irene Litvan, Kailash P. Bhatia, David J. Burn, Christopher G. Goetz, Anthony E. Lang, Ian McKeith, Niall Quinn, Kapil D. Sethi, Cliff Shults, Gregor K. Wenning. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disorder* en prensa
- Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*. 2000;54(3):697-702.
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 2002;125(Pt 5):1070-83.
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 1997;12(2):133-47.
- Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(11):1009-13.
- Litvan I, Agid Y, Jankovic J, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology*. 1996;46:922-9
- Hurtig, H. I. MD. Trojanowski, J. Q. MD, PhD. Galvin, J. MD. Ewbank, D. PhD. Schmidt, M. L. PhD. Lee, V. M.- Y. PhD. Clark, C. M. MD. Glosser, G. PhD. Stern, M. B. MD. Gollomp, S. M. MD. Arnold, S. E. MD. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2005;54(10):1916-1921
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
- Zesiewicz TA, Baker MJ, Dunne PB, Hauser RA. Diffuse Lewy Body Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2001;3(6):507-518.
- Pilln B, Blin J, Vidailher M. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration. *Neurology* 1995; 45: 1477-1483.
- Kompoliti K [a]; Goetz C G; Boeve B F; Maraganore D M; Ahlskog J E; Marsden C D; Bhatia K P; Greene P E; Przedborski S; Seal E C; Burns R S; Hauser R A; Gauger L L; Factor S A; Molho E S; Riley D E. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Archives of Neurology*. 1998;55(7):57-961.
- Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*; 71, August 26, 2008

# Enfermedad de Parkinson: trastornos cognitivos y demencia

## Definición

En la EPI, los trastornos neuropsiquiátricos, representan un complejo de problemas que evolucionan en forma conjunta al trastorno motor y comprenden deterioro cognitivo, trastornos de conducta, alucinaciones, falla en el control de impulsos, alteraciones del sueño y trastornos anímicos.

Estas alteraciones se han atribuido a un fenómeno llamado "Lewybodyosación" por haberse correlacionado con la aparición, tardía pero difusa, de cuerpos de Lewy.

Presentamos una simplificación didáctica del cuadro, separándolo en áreas de afectación clínica que será de gran ayuda para el clínico al enfrentar el problema.

## Deterioro cognitivo

Con la evolución de la EPI se observa un declinar progresivo de las funciones cognitivas. Se caracteriza por una pérdida de las funciones ejecutivas y las visuoespaciales, acompañado de trastornos conductuales, alucinaciones y delirio. Es muy evidente la falla específica en la habilidad de planificación de tareas y organización de la información, la conducta dirigida a un fin, el pensamiento abstracto, la evocación de palabras, el reconocimiento facial y la discriminación espacial. La aparición de estas manifestaciones produce un deterioro de la calidad de vida y sobrecarga del cuidador.

Este declinar es paulatino y de presentación tardía. Si el deterioro cognitivo es severo y precoz se debe realizar diagnósticos diferenciales en relación con las siguientes afecciones:

- Enfermedad de Cuerpos de Lewy
- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia Frontotemporal
- Parálisis Supranuclear Progresiva
- Degeneración Córtrico basal

Los cambios cognitivos presentan una progresión paulatina, aumentando su severidad con la evolución de la enfermedad, llegando a un compromiso moderado a severo en el 90% de los casos. En un seguimiento a cinco años aumenta el riesgo de presentar demencia en un 21%, mayor que el de un grupo control estimado en 5,7%. Este riesgo aumenta en relación a la edad de los pacientes.

La evaluación neuropsicológica en los pacientes con EPI, que presentan deterioro cognitivo, es similar a la observada en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, sin embargo, sólo el 38% de los casos cumple con los criterios del DSM IV para ser considerados con demencia.

Los criterios para establecer el diagnóstico de demencia son:

- Pérdida de las capacidades cognitivas, sin presencia de alteración cuantitativa de conciencia, suficiente como para alterar el desempeño en las funciones sociales o de la vida diaria.
- Pérdida de la memoria.
- Pérdidas de, al menos, tres de las siguientes funciones superiores:
  - Pérdida de la abstracción.
  - Pérdida de la capacidad de juicio.
  - Afasia
  - Apraxia
  - Agnosia
  - Alteraciones de la personalidad.

	Inicio	Dosis terapéutica	Eventos adversos
Donepezilo	5	10	Aumento Tránsito intestinal
Rivastigmina	1,5	6 a 12	

## Trastornos del sueño (TS)

Los TS se presentan, según distintas series, hasta en el 96% de los pacientes portadores de EPI.

Se han identificado diferentes alteraciones del sueño, incluyendo: trastornos derivados de síntomas motores, secundarios a medicamentos, movimiento periódico de extremidades, trastorno conductual del sueño REM, fragmentación del sueño, apnea del sueño, asociados a trastornos cognitivos y afectivos. Además de la presencia de hipersomnias diurnas y ataques de sueño.

Lo anterior ha derivado en un creciente interés por los TS en este grupo de pacientes, ya que es percibido por los afectados como un factor determinante de su calidad de vida incluso, en algunos casos, por sobre las manifestaciones motoras. También existe incertidumbre respecto de la influencia de factores propios de la enfermedad y de la terapia farmacológica en la génesis de los TS en esta población.

Pese a la abundante investigación desarrollada, no existen hasta la fecha herramientas de diagnóstico clínico debidamente validadas, ni adecuado correlato electrofisiológico, que permitan establecer de modo rápido y certero la presencia de un TS y determinar el tipo de éste, de modo tal que permita un tratamiento oportuno y eficaz.

Clasificación de los trastornos del sueño en EPI

Desde una perspectiva clínica, los trastornos del sueño en la EPI se pueden clasificar en insomnios, parasomnias y trastornos de la vigilia (hipersomnias).

### Trastornos del sueño en EPI

- **Insomnio**
  - Insomnio de conciliación.
  - Insomnio del despertar.
  - Mantención del sueño (fragmentación).
- **Parasomnias**
  - Sueños vívidos.
  - Trastorno conductual del REM.
- **Alucinosis nocturna**

- **Hipersomnias**

- Somnolencia diurna excesiva.
- Ataques de sueño.

**Insomnio:** constituye el TS más frecuente en los pacientes parkinsonianos. En ellos predomina la fragmentación del sueño, la que puede ocupar hasta un 40% del tiempo en cama. En algunas series se ha detectado fragmentación del sueño en hasta el 80% en los portadores de EPI, siendo uno de los trastornos no motores de aparición más precoz.

### ***El insomnio es secundario a múltiples condiciones:***

- Factores del paciente:
  - Edad
- Factores de enfermedad:
  - Rigidez
  - Incapacidad de girar en la cama
  - Calambres
  - Sueños vívidos
  - Dolor
  - Nicturia
  - Progresión de enfermedad
  - Efectos de la terapia

### ***Condiciones asociadas:***

- Ansiedad
- Trastornos primarios del sueño
- Trastornos del ánimo
- Deterioro cognitivo (demencia)
- Síndrome de piernas inquietas y movimiento periódico de extremidades

Los factores asociados a la enfermedad incluyen trastornos motores, como rigidez, temblor del despertar como, también, factores no motores como nicturia, entre otros. Los fármacos antiparkinsonianos generan disfunción del sueño por estimulación dopaminérgica, como también por afectación de otros circuitos.

Varios trastornos del sueño son más frecuentes en esta población de pacientes, en especial el trastorno conductual del REM, que incluso puede preceder en algunos años la aparición del

cuadro parkinsoniano. El movimiento periódico de extremidades también es frecuente en esta población y debe ser buscado activamente.

**Hipersomnias:** esta condición habitualmente es subdiagnosticada en la EPI. Estudios recientes han demostrado presencia de hipersomnias en hasta 50% de los pacientes. Mediante evaluación neurofisiológica hasta 38% de los sujetos portadores de EPI cumplieron criterios de narcolepsia.

La hipersomnias se manifiesta por somnolencia diurna excesiva y, en algunos sujetos, se asocian ataques de sueño que han causado accidentes de tránsito. Las causas de estos fenómenos se encontrarían en alteraciones

del sistema activador retículo talámico y al efecto intrínseco de fármacos dopaminérgicos, tanto levodopa como agonistas. Sin embargo, este fenómeno se ha encontrado incluso en pacientes no sometidos a terapia antiparkinsoniana.

**Parasomnias:** se ha estimado una prevalencia de estos trastornos hasta en un 40% de los pacientes.

Las más frecuentes en la EPI son los sueños vívidos y el trastorno conductual de REM. Este aparece como una actuación violenta de los sueños con una persistencia del tono muscular durante el sueño REM que sería secundaria al deterioro de la función de la región pedunculopontina en el tegmentopontino.

Es considerado un pródromo de enfermedades degenerativas, como también lo es la hiposmia.

## Enfrentamiento de los trastornos del sueño en EP

Reconocer el problema y caracterizarlo: la exploración de la calidad del sueño en la anamnesis debe ser un punto obligado en la atención de un paciente con EPI.

La mayoría de estos trastornos se pueden identificar y diagnosticar realizando preguntas dirigidas según cada patología. Además, es importante cuantificar la magnitud del problema respecto de las actividades habituales del paciente y su impacto en la calidad de vida y la del acompañante de cama.

## Manejo del insomnio

**a.-** Medidas generales: como en todas las personas que padecen insomnio, se deben instaurar las medidas generales, en especial favorecer una correcta higiene del sueño, limitar el uso de estimulantes, reducir duración y número de siestas.

**b.-** Evaluar condiciones asociadas: la comorbilidad es especialmente alta en estos pacientes, por ello se debe evaluar con detención la presencia de síntomas depresivos, ansiosos y trastornos cognitivos o conductuales y tratarlos con las medidas correspondientes.

Aquí tiene especial interés el trastorno conductual del sueño REM, condición con muy buena respuesta a clonazepam. De igual modo, el detectar movimiento nocturno y periódico de extremidades permite aumentar o agregar terapia dopaminérgica de noche, habitualmente, con respuesta satisfactoria.

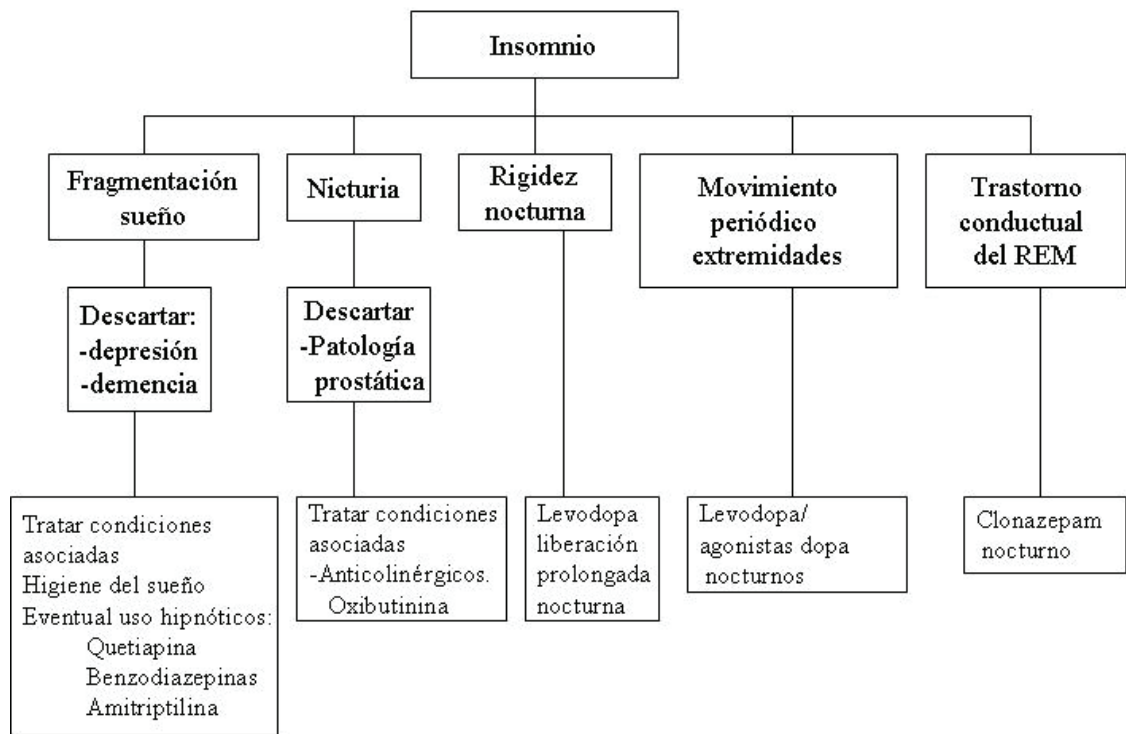
Se debe tener en cuenta la posibilidad de apnea obstructiva del sueño que pueda requerir terapia específica.

**c.-** Ajustes de terapia antiparkinsoniana: en aquellos pacientes con rigidez nocturna que dificulta los movimientos en cama, es posible utilizar formulaciones de levodopa de liberación prolongada o agonistas dopaminérgicos antes de acostarse.

**d.-** Uso de hipnóticos: el empleo de hipnóticos se reserva a aquellos pacientes con pobre respuesta a las medidas anteriores.

El uso de benzodiazepinas debe ser cuidadoso dado el riesgo de dependencia y su efecto en la función cognitiva. El uso de antidepresivos tetracíclicos, como amitriptilina en bajas dosis (25 mg/nocturno), en pacientes sin contraindicaciones es una buena alternativa, siempre evaluando el estado cognitivo. En algunos pacientes, especialmente con trastorno conductual asociado, el uso de neurolepticos atípicos como quetiapina, en dosis bajas (25–50 mg nocturno) ha mostrado resultados satisfactorios.

**e.-** Nicturia: condición multicausal. Se recomienda restringir el consumo de líquidos en horario vespertino, evaluar patología prostática



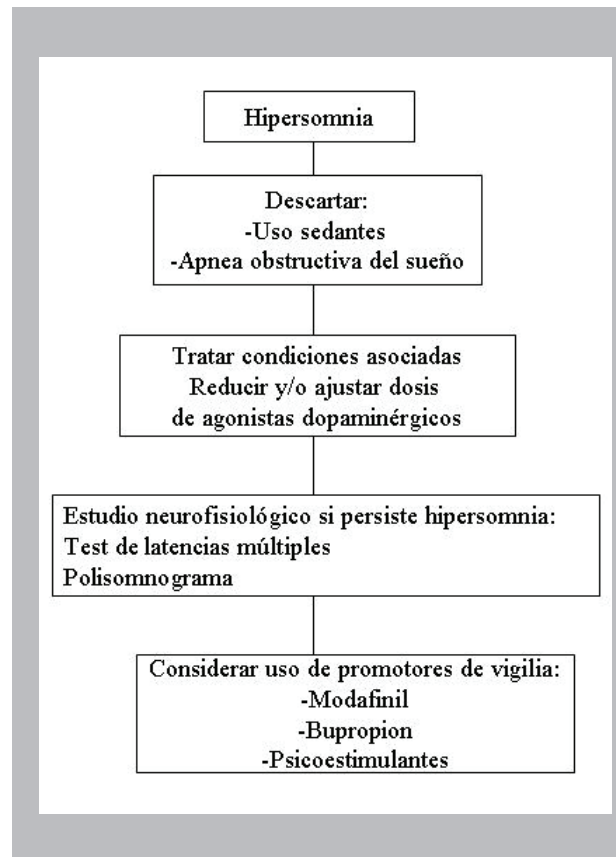
asociada y corregirla; también descartar infecciones urinarias. El uso de fármacos anticolinérgicos puede ser una alternativa útil en pacientes que no presenten deterioro cognitivo o riesgo de retención urinaria.

**Manejo de la hipersomnia:**

a.- Identificar el problema: precisar la hipersomnia requiere de una evaluación dirigida, que puede ayudarse de escalas como Epworth. Se debe hacer especial énfasis en descartar la presencia de ataques de sueño.

b.- Descartar causas asociadas: la privación crónica de sueño es una causa frecuente de hipersomnia diurna excesiva, al igual que la presencia de apnea obstructiva del sueño. Si es necesario, ambos deben ser evaluados y corregidos.

c.- Ajuste de terapia: los fármacos dopaminérgicos inducen somnolencia en un alto porcentaje de pacientes, siendo aparentemente mayor con el uso de los agonistas dopaminérgicos. En casos de ataques de sueño se debe evaluar, disminuir o suspender el uso de agonistas dopaminérgicos



que pueden estar involucrados en su génesis. No se recomienda inicio de agonistas en pacientes con somnolencia diurna excesiva y ocupaciones que presenten un potencial riesgo, especialmente conducción prolongada de vehículos, manejo de maquinaria pesada y trabajo en altura.

El uso de fármacos anticolinérgicos también es fuente de hipersomnia y su uso debe ser reconsiderado en este grupo de pacientes.

**d.-** Fármacos promotores de vigilia: existen experiencias aisladas con fármacos promotores de vigilia en pacientes hipersomnes que no responden a las medidas anteriores, entre ellos se considera el empleo de modafinil, bupropión y psicoestimulantes.

### Trastornos del ánimo

Con frecuencia esta enfermedad debuta con un cuadro depresivo apareciendo posteriormente las manifestaciones motoras. Estudios muestran que al menos la mitad de los pacientes presenta trastornos del ánimo durante la evolución de la enfermedad. Aparecen en diferentes formas como ánimo depresivo o distímico, un cuadro depresivo mayor o una depresión atípica con episodios de ansiedad. No hay una relación clara entre su aparición y el grado de discapacidad que les provoca la magnitud del trastorno motor.

### Crterios para el diagnóstico de una depresión mayor:

- Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día.
- Presencia, mientras está deprimido, de dos o más de los siguientes síntomas:
  - Pérdida del apetito
  - Insomnio
  - Fatiga o falta de energía
  - Baja de la autoestima
  - Dificultad para concentrarse
  - Sentimientos de desesperanza

Si bien el diagnóstico es difícil, ya que la bradicinecia, apatía, fatigabilidad fácil e insomnio son frecuentes en los pacientes con EPI, se han descrito síntomas y signos más específicos del paciente EPI deprimido como la anorexia y la pérdida de la libido y la anhedonia.

El manejo comprende el apoyo psicológico y la asociación de fármacos antidepressivos. Algunos inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina, citalopram y paroxetina) o inhibidores de monoamino oxidasa han demostrado utilidad y seguridad en el manejo de estos pacientes.

	Inicio	Dosis terapéutica	Eventos adversos
Sertralina	50	50 – 200	Pérdida de la libido
Citalopram	20	20 – 60	
Paroxetina	20	20 – 50	
Moclobemida	150	300 – 600	Ansiedad, Insomnio



## Enfermedad de Parkinson: trastornos psiquiátricos y conductuales

### Definición

Los pacientes con EPI presentan una gran variedad de trastornos conductuales. En las etapas iniciales predominan los trastornos del sueño y/o del ánimo. Sin embargo, en la medida que evoluciona la enfermedad van apareciendo manifestaciones psiquiátricas relacionadas con la estimulación dopaminérgica.

**1) Alucinaciones:** son una percepción sensorial sin estímulo externo. Puede haber conciencia de que lo que ocurre no es real. Tipos: visual, auditiva, gustativa, olfatoria, táctil.

**2) Ideas delirantes:** es la creencia personal errónea que se basa en inferencias incorrectas a partir de la realidad externa. Es sostenida con firmeza a pesar de lo que los demás crean y el paciente se opone abiertamente a pesar de pruebas obvias o evidencias incontrovertibles. Tipos: persecutoria, de celos, otras.

**3) Episodios hipomaniacos:** aparecen como un estado de ánimo elevado, expansivo o irritable, acompañado de alguna de las siguientes características: autoestima excesiva o grandiosidad, hablar más de lo habitual, distractibilidad, incremento de la actividad dirigida hacia un objetivo, desinhibición, indiscreciones, cambios en el comportamiento habitual.

**4) Hipersexualidad:** con aumento de la libido e incremento o cambios en la conducta sexual habitual.

**5) Crisis de angustia** o ansiedad generalizada durante un período específico y sin motivo aparente.

**6) Trastorno del control de los impulsos:** consiste en la incapacidad, por parte del paciente, de frenar ciertas conductas o actividades, las cuales pueden llegar a cumplir criterios de trastorno obsesivo-compulsivo. Tipos: ludopatía, piromanía, cleptomanía o conductas obsesivas de cualquier tipo dirigidas a un objetivo específico.

**7) Psicosis o delirium:** alteración grave en el juicio de realidad y creación de una nueva realidad. Cuando una persona está psicótica, evalúa incorrectamente la exactitud de sus percepciones y pensamientos y hace inferencias incorrectas acerca de la realidad externa, incluso a pesar de las evidencias contrarias. Será prueba directa de conducta psicótica la presencia de ideas delirantes o alucinaciones (sin conciencia de su naturaleza patológica).

Según su severidad las podemos clasificar en dos tipos:

**a.- Síntomas simples o alteraciones psiquiátricas leves:** son aquellos cuadros que presentan alucinaciones aisladas en que se conserva la alerta y orientación del paciente, cuadros confusionales aislados y transitorios, trastornos del control de los impulsos que no provocan alteración de la rutina personal o familiar.

**b.- Síntomas complejos o alteraciones psiquiátricas graves:** se incluyen cuadros de psicosis, estados confusionales crónicos, ideas delirantes en forma permanente, con alto contenido paranoide existiendo gran riesgo de intentos suicidas.

Habitualmente los primeros síntomas son las parasomnias, que resultan premonitorias de la aparición de otras MP como las alucinaciones o, en los casos más complejos, cuadros de delirium.

Los años de evolución de la EPI, la duración de la terapia antiparkinsoniana, la severidad del compromiso motor de la EPI, el deterioro cognitivo y el tratamiento empleado se correlaciona con la presentación de MP.

La duración de la EPI tienen una alta correlación con la prevalencia de MP, incrementándose en forma lineal al tiempo transcurrido, de tal manera que estas complicaciones alcanzan a un 30% a los 8 años de enfermedad y más del 80% a los 20 años de evolución. De este modo, el tiempo de tratamiento con levodopa y agonistas dopaminérgicos y la severidad del compromiso motor se correlacionan estrechamente con la prevalencia de MP.

El deterioro cognitivo también se ha relacionado las MP.

La aparición de las MP es más tardía que las complicaciones motoras. Esto estaría de acuerdo con la progresión de la degeneración neuronal desde un daño inicial de predominio en el sistema estrionígrico, que luego se desarrollaría de manera más extensa y difusa.

## Tratamiento

Las medidas terapéuticas de mayor utilidad para el manejo de las alteraciones psiquiátricas y conductuales son: reducción de dosis de medicamentos antiparkinsonianos.

- Disminución del estímulo dopaminérgico: bajar la dosis diaria en el caso de los medicamentos en monoterapia o suspender uno de ellos en los casos de politerapia, es de utilidad en el caso de las alteraciones psiquiátricas leves, pero generalmente es insuficiente en los casos graves. Al reducir o suspender un medicamento antiparkinsoniano se recomienda el siguiente orden:
- Suspender fármacos de acción anticolinérgica.
- Disminuir o suspender agonistas dopaminérgicos.
- Disminuir las formulaciones de liberación retardada de levodopa que pueden ser reemplazadas por formulaciones estándar. Esto no significa que la levodopa estándar no intervenga en la génesis de los problemas psiquiátricos sino que facilita el manejo por sus propiedades farmacocinéticas.
- Suspensión de la medicación antiparkinsoniana: esta medida es extrema y se plantea en aquellos casos con síntomas psiquiátricos complejos y graves, con riesgo para el paciente u otros, en que las otras formas de terapia han fallado. Se requiere idealmente la hospitalización del paciente, ya que se presenta un deterioro importante de la capacidad motora. Esto es especialmente relevante en los casos de enfermedad más avanzada, existiendo en ellos una morbilidad propia del procedimiento por complicaciones secundarias a la inmovilidad, infecciones del tracto respiratorio, infecciones urinarias, deshidratación y escaras.

Ante la suspensión abrupta del tratamiento antiparkinsoniano (levodopa o agonistas dopaminérgicos) se han descrito casos que presentan manifestaciones comparables al síndrome neuroléptico maligno y también al síndrome acinéptico agudo. Los síntomas cardinales de este síndrome son: hipertermia

(temperatura corporal mayor de 38 grados Celsius), signos de disfunción autonómica central (labilidad en la presión arterial, taquicardia, diaforesis, incontinencia de esfínteres), signos motores intensos (rigidez, distonía, disfagia, disartria, sialorrea), elevación de la enzimas hepáticas especialmente de la creatinquinasa total. Su pronóstico es reservado con alta mortalidad. Sin embargo, con la sospecha y tratamiento precoz del cuadro se obtiene un pronóstico más benigno.

La suspensión temporal (una o dos semanas) de la medicación antiparkinsoniana se ha usado en el tratamiento de las fluctuaciones de la respuesta motora y de las alteraciones psiquiátricas. Algunos autores han descrito beneficios motores y reducción de la presentación de cuadros sicóticos con un buen control de la función motora por períodos de seis meses a un año. Sin embargo, estudios controlados no han logrado demostrar un efecto preventivo en la recurrencia de los cuadros psiquiátricos, a pesar del uso de bajas dosis de levodopa y el efecto motor resulta transitorio por un período no mayor a seis meses. En general, se considera que este tipo de procedimiento tiene un riesgo alto y escaso beneficio.

- Neurolépticos típicos: el uso de antipsicóticos clásicos en las alteraciones psiquiátricas inducidas por drogas es de reconocida utilidad, teniendo como efecto no deseado un considerable deterioro de las funciones motoras por el bloqueo inespecífico de los receptores dopaminérgicos, tanto estriatales como del sistema mesolímbico. Esto puede ser riesgoso en pacientes añosos y con EPI de larga evolución, produciendo complicaciones similares a la suspensión total de medicación antiparkinsoniana.

Esto se logra minimizar usando neurolépticos de baja potencia como la tioridazina. Estas medidas eran muy socorridas antes de la aparición de los neurolépticos atípicos.

- Neurolépticos atípicos: los neurolépticos atípicos de nuevas generaciones han mejorado el manejo de las MP en la EPI. En la actualidad, de primera elección se encuentra la quetiapina. Se usa en dosis inicial de 25 mg y en rango terapéutico de 50 a 150 mg/día, lo cual, tiene efecto en las

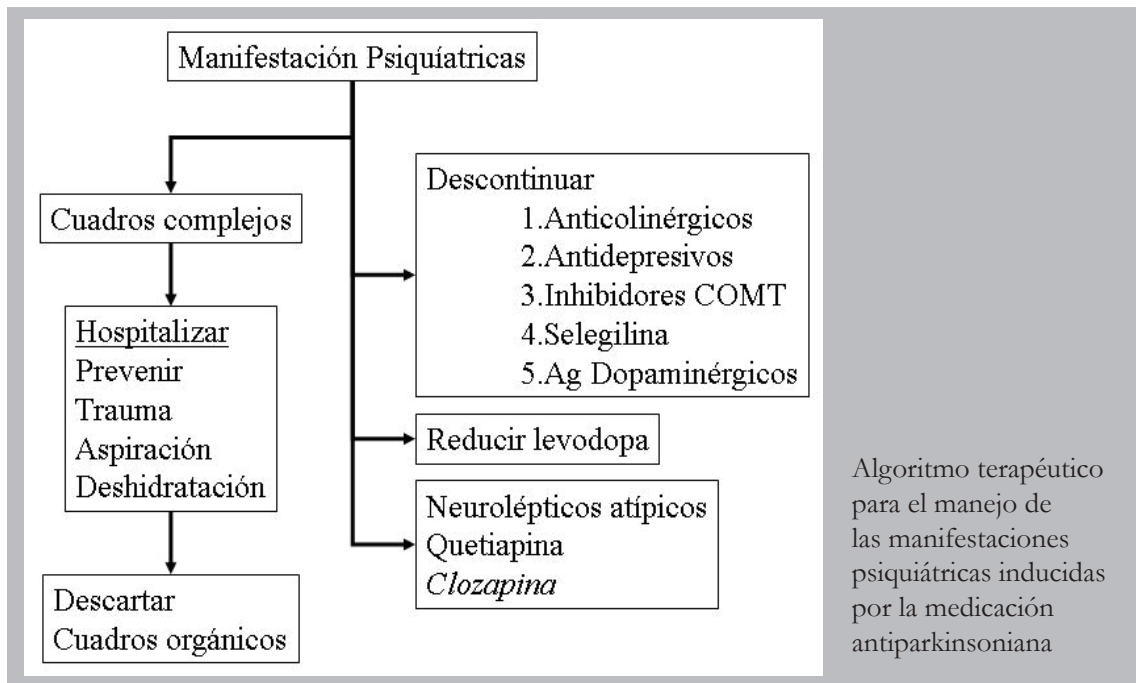
alteraciones psiquiátricas leves o simples. Además, se puede considerar no sólo en el tratamiento sintomático, sino también, de manera preventiva, de una evolución hacia estados graves. Su mayor ventaja es su escasa acción sobre el estado motor.

<b>Quetiapina</b>	
Dosificación diaria	50 a 150 mg día
	Inicio con 25 mg en la noche
Esquema posológico	Esquema incremento gradual hasta dosis de 50 a 150 mg día. De preferencia se indica a mediodía y noche con una mayor dosis en esta última toma.
Eventos adversos	Sedación
Control	Metabólico
Formulaciones	Quetiapina 25 – 100 mg

<b>Clozapina</b>	
Dosificación diaria	50 a 150 mg día
	Inicio con 6,75 ó 12,5 en la noche
Esquema posológico	Esquema incremento gradual hasta dosis de 50 a 150 mg día. Se prefiere dar a mediodía y noche con una mayor dosis en esta última toma.
Eventos adversos	Sedación, agranulocitosis
Control	Recuento de blancos con formula diferencial cada semana por 18 semanas y luego mensual.
Formulaciones	Clozapina 25 -100 mg

Otra opción es la clozapina, en dosis de 12,5 a 100 mg/día, administrada en monodosis a la hora de acostarse. Es más potente como antipsicótico pero se reserva para una segunda línea terapéutica por posibilidad de inducir agranulocitosis como evento adverso.

Se utiliza en el manejo de las alteraciones psiquiátricas graves. Se recomienda introducir la clozapina en dosis de 6,75 a 12,5 mg, a la hora de acostarse, teniendo en cuenta que puede inducir una marcada somnolencia con la primeras dosis. Este efecto desaparece al desarrollarse tolerancia. Se recomienda el control seriado con hemograma por los posibles eventos adversos de tipo hematológico (semanal por las primeras 18 semanas y luego mensual).



### Resumen y recomendaciones:

1) Prevención: están bien identificados algunos grupos de alto riesgo que pueden desarrollar alteraciones psiquiátricas inducidas por la medicación antiparkinsoniana. Reconocer este riesgo influye en la elección y dosis de fármacos del tratamiento de EPI.

Aquellos pacientes que presentan deterioro orgánico cerebral con déficit cognitivo o tienen antecedentes de alteraciones psiquiátricas previas, inducidas o no por la medicación, no son candidatos a un tratamiento intenso de los síntomas motores.

2) Alteraciones psiquiátricas leves o simples. El manejo de este tipo de alteraciones tiene dos vertientes:

- Reducir el estímulo dopaminérgico bajando la medicación antiparkinsoniana sacrificando, en parte, el estado motor del paciente.

- Bloqueo del estímulo dopaminérgico mediante neurolépticos atípicos como la quetiapina, lo cual, tiene bajo impacto sobre el estado motor y prevendría la aparición de alteraciones graves.

3) Alteraciones psiquiátricas graves o complejas que, en general, son precedidas de alteraciones leves. Sin embargo, éstas pueden pasar desapercibidas por los familiares y el paciente

o ser de rápida evolución no dando tiempo a tomar medidas terapéuticas. Frente a este tipo de alteraciones es fundamental:

- Hospitalización para mantener una vigilancia adecuada y la protección del paciente ya que existe un alto riesgo de intentos suicidas, debido al predominio de las ideas delirantes con contenido paranoide, agitación psicomotora, estados confusionales y deterioro severo del estado motor.

- Uso de levodopa de liberación estándar, dosis bajas según tolerancia del paciente y suspensión de otra medicación antiparkinsoniana, pudiendo persistir el estado psicótico varios días después de suspendida la medicación.

- En la mayoría de los casos se requiere el uso de neurolépticos, de preferencia clozapina que ha demostrado ser de utilidad en el control de los síntomas psiquiátricos productivos o positivos en la EPI. Si surgen episodios agudos de agitación psicomotora puede recurrirse a benzodiazepinas (lorazepam, midazolam) vía endovenosa. No se recomienda el uso de neurolépticos típicos.

## Reference List

- (1) Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999 Oct;14(10):866-74.
- (2) Anguenot A, Loll PY, Neau JP, Ingrand P, Gil R. [Depression and Parkinson's Disease: study of a series of 135 Parkinson's patients]. *Can J Neurol Sci* 2002 May;29(2):139-46.
- (3) Boada M, Cejudo JC, Tarraga L, Lopez OL, Kaufer D. [Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI)]. *Neurologia* 2002 Jun;17(6):317-23.
- (4) Boller F, Marcie P, Starkstein S, Traykov L. Memory and depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1998 May;5(3):291-5.
- (5) Chana-Cuevas P, Juri-Claverias C, Alburquerque D, Soto-Olmedo MJ, Avides-Canales O. [Risk factors associated to the presentation of episodes of major depression in a population of outpatients with Parkinson's disease] *1. Rev Neurol* 2006 May 1;42(9):521-4.
- (6) Chana P, de MA, Barrientos N. Gabapentin and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997 Jul;12(4):608.
- (7) Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999 Sep;14(9):711-8.
- (8) Fenelon G. [Management of psychiatric complications of Parkinson's disease]. *Rev Prat* 2005 Apr 15;55(7):733-9.
- (9) Fernandez HH, Tabamo RE, David RR, Friedman JH. Predictors of depressive symptoms among spouse caregivers in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001 Nov;16(6):1123-5.
- (10) Holroyd S, Currie IJ, Wooten GF. Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson disease. *Neurology* 2005 Jun 28;64(12):2134-5.
- (11) Martinez-Martin P, Salvador C, Menendez-Guisasola L, Gonzalez S, Tobias A, Almazan J, et al. Parkinson's Disease Sleep Scale: validation study of a Spanish version. *Mov Disord* 2004 Oct;19(10):1226-32.
- (12) Montgomery EB. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007 Jan 2;68(1):81.
- (13) Parrao-Diaz T, Chana-Cuevas P, Juri-Claverias C, Kunstmann C, Tapia-Nunez J. [Evaluation of cognitive impairment in a population of patients with Parkinson's disease by means of the mini mental Parkinson test.]. *Rev Neurol* 2005 Mar 16;40(6):339-44.
- (14) Perea MV. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2001;32(12):1182-7.
- (15) Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Dec;73(6):636-42.
- (16) Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4(2):134-9.
- (17) Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 May;55(5):377-82.
- (18) Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Teson A, Sabe L, Merello M, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998 Jan;13(1):29-33.
- (19) Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997 May;54(5):625-30.
- (20) Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010 Mar 16;74(11):924-31.

# Enfermedad de Parkinson Inicial: Manejo médico

El hito más importante en la terapéutica de la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI) fue el descubrimiento de la levodopa.

Este precursor natural de la dopamina, se metaboliza en el sistema nervioso central por medio de la enzima dopadecarboxilasa. La asociación de la levodopa a un inhibidor de la dopadecarboxilasa periférica (carbidopa o benserazida), aumenta la biodisponibilidad de dopamina cerebral y mejora sustancialmente la tolerancia de los pacientes al tratamiento con levodopa. En la actualidad, esta combinación es la terapia más potente usada en el manejo de los síntomas motores de la EPI.

La mayoría de los pacientes con EPI experimentan una mejoría de los síntomas motores que se mantiene estable a lo largo del día durante los primeros meses o años de tratamiento con levodopa. Desafortunadamente, el éxito terapéutico alcanzado al inicio es desdibujado a los pocos años de tratamiento debido al desarrollo de complicaciones motoras, que son una expresión del avance de la enfermedad.

El uso de esquemas terapéuticos que retarden la evolución de la enfermedad y, en consecuencia, la aparición de sus complicaciones, es lo que ha marcado la investigación y la terapéutica moderna.

## ¿Cuáles son las alternativas para iniciar la terapia?

El tratamiento sintomático no detiene la progresión de la enfermedad. Por ello, se ha intentado encontrar estrategias terapéuticas que actúen como neuroprotectores para retardar la muerte neuronal.

### Selegilina

Es un inhibidor de la enzima monoaminooxidasa B (MAO-B). La evidencia existente resulta controversial, ya que posee un débil pero claro efecto sintomático que puede ser confundido con un retardo de la evolución de la enfermedad. Otros estudios no controlados han sugerido una disminución en la muerte neuronal en los pacientes tratados.

En la práctica, no hay un sustento claro para su uso como una alternativa terapéutica, en especial al inicio de la enfermedad en que los síntomas motores son menos evidentes.

Selegilina

Dosificación al día:	5 a 10 mg
Esquema posológico:	5 mg al desayuno y al almuerzo
Formulaciones estándar:	Selegilina 5 - 10 mg

### Rasagilina

La rasagilina es un inhibidor selectivo de la enzima monoaminooxidasa B, muy potente e irreversible y con propiedades neuroprotectoras. Su eficacia ha sido evidenciada en varios estudios. Por ejemplo, uno de los más emblemáticos es TEMPO (Early Monotherapy for Parkinson Disease Outpatients), donde se administraron 1 mg o 2 mg diarios de rasagilina o placebo durante 26 semanas. Luego, los pacientes que recibían placebo, comenzaron el tratamiento con 2 mg/día de rasagilina mientras que, los demás, siguieron con el mismo esquema.

A las 26 semanas, los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de rasagilina presentaron mejorías significativas en comparación con los pacientes que recibieron placebo. A las 52 semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron rasagilina desde el comienzo del estudio presentaron un deterioro funcional menor en comparación con los que iniciaron el tratamiento más tarde. En general, la administración de rasagilina fue bien tolerada y la mayoría de los efectos adversos del tratamiento fueron leves y poco frecuentes.

Rasagilina

Dosificación al día:	1 mg
Esquema posológico:	1 mg en la mañana
Formulaciones estándar:	Rasagilina 1 mg

## Tratamiento de síntomas motores

### Anticolinérgicos

El uso de fármacos con efecto anticolinérgico provee un claro efecto benéfico sobre la función motora, de preferencia, sobre el temblor. Sin embargo, no hay evidencia de que su beneficio sea mayor que el de los medicamentos con efecto dopaminérgico.

Presentan claros eventos adversos, como somnolencia, aumento del deterioro cognitivo y alteración de la farmacocinética de la levodopa. No es recomendable, especialmente, en paciente mayores o con deterioro cognitivo.

### Amantadina

Este antiviral tiene propiedades antiparkinsonianas. En monoterapia ha demostrado ser beneficiosa entre el 60 y el 70% de los pacientes por al menos seis meses. Su acción es sinérgica con la levodopa.

No existe una cabal comprensión de sus mecanismos de acción. Se postula que estaría relacionada con su capacidad de incrementar la síntesis y liberación de dopamina, además de inhibir su recaptación. Tiene efectos anticolinérgicos, por lo que puede producir sequedad de boca, retención urinaria, trastornos neuropsiquiátricos y constipación.

Recientemente, ha sido demostrado un aparente efecto en el control de diskinesias. Se relacionaría a su acción antagonista sobre los receptores N-metil-D-Aspartato a lo que también se le ha atribuido un potencial efecto neuroprotector.

Existen dos formas comerciales disponible, las cuales varían en cuanto a su tolerancia gástrica, siendo mejor tolerada la forma de sulfato.

#### Amantadina

Dosificación al día:	200 a 400 mg
Esquema posológico:	Desayuno, almuerzo y comida
Formulaciones estándar:	Amantadina sulfato Amantadina clorhidrato

### Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos son fármacos que tienen la capacidad de estimular directamente los receptores dopaminérgicos y tienen efecto en todos los síntomas motores. Su uso en

monoterapia, al inicio o luego en asociación a la levodopa, reduce la incidencia de diskinesias.

Existe evidencia en estudios de series de pacientes y, recientemente, con estudio de imágenes funcionales, mediante marcadores de canales de dopamina que tienen una directa relación con el número de neuronas dopaminérgicas, que el uso de agonistas dopaminérgicos como monoterapia es una estrategia que disminuye la muerte neuronal.

Sin embargo, la monoterapia con agonistas dopaminérgicos presenta algunas limitaciones, ya que provee una menor calidad de vida que la terapia con levodopa. A los tres años de aplicación, más del 70% de los pacientes requiere la adición de levodopa al esquema terapéutico.

El uso de agonistas dopaminérgicos es una alternativa para el inicio de la terapia, especialmente en aquellos pacientes más jóvenes, en los que se prefiere retrasar el uso de la levodopa.

En la actualidad, se disponen de una amplia variedad de ellos.

#### Derivados del Ergot\*

- Bromocriptina
- Pergolide

#### No Ergólicos

- Pramipexole
- Roperinole
- Rotigotina

\* Agonistas derivados del Ergot han sido retirados del mercado por sus efectos adversos, como fibrosis retroperitoneal, pulmonar y fibrosis de válvulas cardíacas.

Los agonistas dopaminérgicos, en general, no son muy bien tolerados. Se recomienda un incremento gradual de la dosis para evitar la presencia de efectos secundarios. El tiempo de titulación de la dosis puede demorar entre uno y dos meses para llegar al rango terapéutico. Si a pesar de esta estrategia persisten los efectos secundarios se puede utilizar domperidona 10mg por 3 ó 4 veces al día para mejorar la tolerabilidad.

Mg/día	Dosificación	Equivalencia aproximada
Pramipexol	0.75 a 6	1
Ropirinol	4 a 24	4
Rotigotina	4 a 24	4

En monoterapia no son más efectivos que la levodopa, sin embargo, tienen una acción sinérgica al ser dados en asociación con ésta.

Todos los agonistas dopaminérgicos pueden inducir náuseas, malestares gástricos y aumento de la estimulación dopaminérgica, presentando eventualmente alucinaciones y otros efectos neuropsiquiátricos, los cuales pueden ser consultados en los capítulos respectivos.

#### Pramipexole

Dosificación al día:	0.75 a 6 mg
Esquema posológico:	1 a 3 veces al día dependiendo del tipo de formulación
Formulaciones estándar:	Liberación estándar: 0,25 y 1 mg  Liberación retardada: 0.375, 0.75 y 1.5 mg

Se espera una respuesta terapéutica desde 0,75 mg día. Si no se alcanza una respuesta satisfactoria dentro de 6 a 8 semanas, se puede seguir aumentando la dosis a razón de 0.25 mg/día cada semana.

#### Roperinole

Dosificación al día:	4 a 24 mg día
Esquema posológico:	1 a 3 veces al día dependiendo de la formulación
Formulaciones estándar:	Liberación estándar: 0.25, 1, 2, 3, 4 y 5 mg  Liberación retardada: 2, 4, 8 y 12 mg

Se puede esperar una respuesta terapéutica, en general, en dosis desde 4 mg día. Si no se alcanza una respuesta terapéutica adecuada dentro de 6 a 8 semanas, se puede seguir aumentando la dosis a razón de 2 mg cada semana.

#### Rotigotina

Es un agonista de receptores de dopamina, de aplicación transdérmica, lo que permite la liberación continua del fármaco durante 24 horas.

La tolerancia es buena y las manifestaciones adversas son transitorias, leves o moderadas. Sólo el 5% o menos de los enfermos debieron interrumpir la terapia a consecuencia de éstas.

#### Rotigotina

Dosificación al día:	4 a 24 mg
Esquema posológico:	Parches transdérmicos de 2, 4, 6 y 8 mg

Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales.

La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg, con incrementos semanales de 2 mg/24 h. Se puede alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h.

La dosis de 4 mg/24h ya puede ser efectiva en algunos pacientes.

#### LEVODOPA

La dosificación de la levodopa es individual y debe ser de instalación gradual, manteniéndose en los niveles más bajos posibles con el concepto de mínima dosis efectiva.

Inicio de tratamiento: en etapas tempranas de la EPI se debe comenzar la dosificación de 50 a 62,5 mg de levodopa, más inhibidor de descarboxilasa en un incremento progresivo según tolerancia y buscando respuesta terapéutica. Esto, generalmente se alcanza entre los 300 a 600 mg de levodopa. Los incrementos se deben realizar en dosis no mayores a 100 mg de levodopa cada semana.

Se debe considerar, especialmente al inicio de la enfermedad, que la cantidad mínima de inhibidor de la descarboxilasa necesaria para bloquear el paso a dopamina es de 75 mg/día para la carbidopa y de 50 mg/día para la benserazida. No hay evidencia que exista diferencia entre ambos tipos de inhibidores. El uso combinado es sinérgico aunque poco utilizado.

Si no se obtiene respuesta objetiva, es decir, una mejoría de al menos el 50% de los síntomas motores (respecto a las valoraciones basales utilizando el punto 3 de la escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson) se debe continuar el incremento hasta dosis de 1000 a 1500 mg/día y mantenerla por un periodo de tres meses.

El plazo recomendado se basa en que algunos casos pueden tardar en responder. Si no existe respuesta, se deben descartar problemas en la absorción del fármaco.



Existe evidencia contradictoria que muestra que la levodopa podría disminuir la velocidad de la evolución de EPI. Es decir, tener un efecto neuroprotector, lo cual sería en relación a grupos de pacientes no tratados.

**Efectos secundarios**

La intolerancia digestiva, anorexia, náuseas y vómito, suelen limitar la terapia, por lo que se debe tener en consideración las siguientes medidas en los casos que fuera necesario:

1. Usar levodopa con benserazida o carbidopa que completen 75 mg/día de ésta.
2. Toma de la levodopa con alimentos. Debe evaluarse la respuesta clínica por la potencial interacción con las proteínas de la dieta. (Consultar capítulo de complicaciones motoras)
3. Toma de la levodopa con bebidas gaseosas que contengan jengibre, por el efecto antiemético.
4. Agregar domperidona 10 mg 30 minutos antes de tomar la levodopa.
5. En casos extremos se puede agregar carbidopa extra.

Levodopa

Dosificación al día:	150 a 1500 mg
Esquema posológico:	Desayuno, almuerzo y comida
Formulaciones estándar:	<p><b>Liberación estándar:</b>                      Levodopa/benzerazida 100/25 - 200/50                      Levodopa/carbidopa 250/25</p> <p><b>Liberación retardada:</b>                      Levodopa/benzerazida 100/25                      Levodopa/carbidopa 200/50</p> <p><b>Liberación dispersable:</b>                      Levodopa/benzerazida 100/25</p>

**Inhibidores de la Catecol-O-Metiltransferasa**

Los inhibidores de la catecol orto metiltransferasa (COMT) son una nueva generación de medicamentos que actúan como coadyuvantes de la levodopa. La enzima COMT participa en el metabolismo de la levodopa y dopamina

degradándolas en el sistema nervioso central y periférico.

Comercialmente existen dos productos: Entacapone y Tolcapone. Ambos incrementan los niveles plasmáticos de levodopa, aumentando la biodisponibilidad de este fármaco a nivel cerebral.

Estos medicamentos han demostrado, en estudios randomizados de buen diseño, ser mejores que el placebo en el tratamiento sintomático de pacientes con deterioro final de dosis. Estudios comparativos con los agonistas dopaminérgicos son escasos y no permiten obtener conclusiones.

En 1998 se presentó una alerta con respecto a Tolcapone, ya que se manifestaron algunos casos de hepatitis fulminante. Después de ello, se recomendó el monitoreo de transaminasas en los pacientes que lo utilizan. Sin embargo, la Comunidad Económica Europea finalmente decidió el retiro comercial del producto.

En 2009 fueron publicados los resultados de dos estudios con Entacapone en pacientes con EPI de inicio:

El estudio FIRST-STEP evidenció que la combinación de levodopa, carbidopa y entacapone, proporciona mejor control de los síntomas y una mejoría de las actividades de la vida diaria al compararse con el tratamiento más utilizado en la actualidad, compuesto por levodopa y carbidopa. Por otro lado, el estudio STRIDE PD no demostró que el uso de la combinación levodopa, carbidopa y entacapone retrase la aparición de complicaciones motoras.

**¿ Cuándo iniciar la terapia ?**

No existe un consenso general en relación a cuándo es el momento apropiado para iniciar la terapia sintomática en EPI. En general, se sugiere comenzar cuando hay un compromiso funcional y no basarse en la intensidad de los síntomas o puntaje de escalas.

Esto resulta algo vago y difícil de definir por lo que se deben considerar los siguientes factores:

1. Síntomas moderados o severos de la enfermedad, especialmente, si afectan las manos o el lado dominante.
2. Compromiso de la estabilidad postural con riesgo de caídas.
3. El paciente está en una etapa laboral de su vida y su estado funcional interfiere con sus actividades.

4. Percepción del paciente: hay que tener en cuenta que en etapas iniciales los pacientes tienen una mayor aprensión y pudor por los síntomas y que el efecto de la terapia es menos evidente en los casos más leves.

### ***Inicio de la terapia***

Considerando la capacidad funcional tenemos dos opciones:

- 1.- El paciente no tiene compromiso funcional.
  - a. Utilizar un fármaco potencialmente neuroprotector.
  - b. Amantadina o anticolinérgicos. El uso de anticolinérgicos es muy difundido en nuestro medio. Se recomienda restringir su uso al paciente joven cuyo síntoma predominante es el temblor.
- 2.- El paciente tiene compromiso funcional.

Se debe considerar la edad y, en los pacientes mayores, hay que tener en cuenta su estado cognitivo.

En pacientes mayores con deterioro cognitivo se recomienda monoterapia con levodopa, monitorizando la aparición de alucinaciones y trastornos conductuales.

En pacientes mayores sin problemas cognitivos se puede evaluar el uso de levodopa en monoterapia o asociada a otros fármacos antiparkinsonianos.

En los jóvenes es mejor darle preferencia al uso de agonistas dopaminérgicos y estrategias neuroprotectoras, evitando uso de dosis elevada de levodopa (mayores de 400 mg).

---

## Reference List

- (1) Alonso CA, Luquin PR, Garcia Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos A, V, Castro A, et al. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia* 2011 Jul 1.
- (2) Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004553.
- (3) Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. An evidence-based review of dopamine receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Saudi Med J* 2002 Oct;23(10):1165-75.
- (4) Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch Neurol* 1999 May;56(5):529-35.
- (5) Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Oct;26 Suppl 3:S2-S41.
- (6) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006 Nov;13(11):1186-202.
- (7) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006 Nov;13(11):1170-85.
- (8) Kompoliti K, Adler CH, Raman R, Pincus JH, Leibowitz MT, Ferry JJ, et al. Gender and pramipexole effects on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Neurology* 2002 May 14;58(9):1418-22.
- (9) Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991 Feb;41(2 ( Pt 1)):202-5.
- (10) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 35; Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. [www.nice.org.uk/CG035](http://www.nice.org.uk/CG035) 2006.
- (11) Nutt JG, Carter JH, Van HL, Woodward WR. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol* 1997 Sep;42(3):349-55.
- (12) Okai D, Samuel M, Askey-Jones S, David AS, Brown RG. Impulse control disorders and dopamine dysregulation in Parkinson's disease: a broader conceptual framework. *Eur J Neurol* 2011 Dec;18(12):1379-83.
- (13) Scottish Intercollegiate GN, NHS Q, I, Scottish Intercollegiate GN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
- (14) Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006 Apr 11;66(7):968-75.
- (15) Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 4. *Neurology* 2006 Apr 11;66(7):976-82.

# Enfermedad de Parkinson: Complicaciones motoras

Después de un periodo de respuesta estable, que dura de dos a cinco años, los pacientes con EPI desarrollan efectos adversos derivados del uso crónico de levodopa. Se muestran cambios en la duración del efecto de la medicación y las disquinesias.

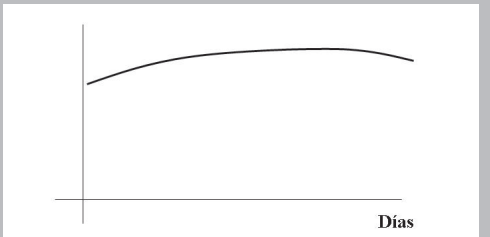
Las complicaciones motoras se presentan en el 50% de los pacientes tratados con levodopa por cinco años y en más del 80% de los tratados por más de diez años.

## 1. Cambios de la duración de la respuesta a la medicación

**Respuesta de larga duración:** muchos pacientes parkinsonianos experimentan al inicio del tratamiento una excelente y gradual mejoría. Una dosis única de levodopa es capaz de producir una respuesta clínica que puede mantenerse estable durante muchas horas. Por ello, la administración del fármaco tres veces al día resulta suficiente para mantener una movilidad adecuada y estable durante el día y la noche. Se observa una pérdida de efecto entre los

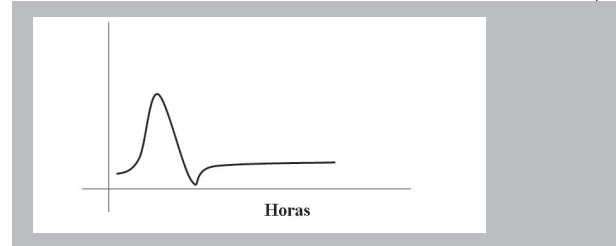
aparecer al cabo de uno o dos años de terapia con levodopa. Se le llama también deterioro de final de dosis.

**Respuesta de corta duración:** el efecto terapéutico de cada dosis de levodopa es inferior a las tres horas. El paciente nota la aparición de ciclos en que se alternarán episodios de evidente efecto de la medicación sobre su actividad motora



tres a diez días de la interrupción del tratamiento.

**Respuesta de mediana duración:** con la evolución de la enfermedad, se acorta el período de beneficio siendo estable durante el día, siempre y cuando el paciente ingiera las tabletas de levodopa con regularidad. Debido a que el efecto de cada dosis dura unas pocas horas, los signos parkinsonianos retornan durante la noche, apareciendo una falta de movilidad matutina (acinesia matutina) antes de la primera dosis de levodopa. Este tipo de fluctuación suele



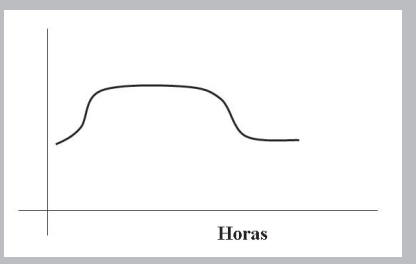
(períodos *on*) y episodios de pérdida del efecto con reaparición del parkinsonismo (período *off*) en relación a las dosis de levodopa administradas.

Al inicio, la pérdida de efecto puede aparecer sólo en momentos aislados del día, en especial, durante las tardes. Su presentación es variable de unos días a otros, lo que en general guarda una relación temporal con la ingesta de las dosis de levodopa (fluctuaciones simples).

Posteriormente, en estados más avanzados, los cambios en la movilidad son impredecibles, rápidos e invalidantes. Este tipo de fluctuación motora, en apariencia, no se relaciona temporalmente con la administración de la levodopa (fluctuaciones complejas).

También se pueden presentar complicaciones motoras no relacionadas con las variaciones plasmáticas de la levodopa, como son los episodios de congelamiento, aparición súbita de dificultad en la marcha, que es evidente especialmente al traspasar un umbral o al enfrentar un obstáculo, y el beneficio del sueño.

La cinesia paradójica es un fenómeno en que



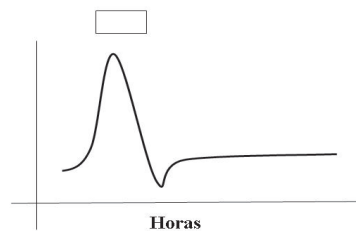
en forma súbita y, en general, ante una situación de contenido emocional, el paciente presenta por unos pocos segundos o minutos buena movilidad. También puede aparecer beneficio del sueño, en que el paciente mejora luego de dormir.

2. Diskinesias:

Otras complicaciones relacionadas con las fluctuaciones motoras es la capacidad del tratamiento con levodopa para inducir movimientos involuntarios, en general, de tipo coreico y distónico llamadas diskinesias.

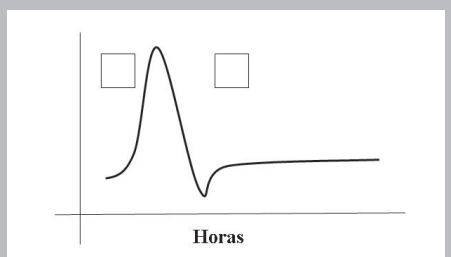
Los pacientes con respuesta estable a la levodopa, pueden ocasionalmente presentar diskinesias, en particular, movimientos involuntarios de cara y cuello ante situaciones de estrés o durante la ejecución de tareas de manipulación fina. Sin embargo, lo más frecuente es que las diskinesias relacionadas con la levodopa se presenten en pacientes con fluctuaciones de la movilidad. Se pueden manifestar como:

Diskinesias “on”: los movimientos involuntarios



(corea, movimientos distónicos) coinciden con el período de mayor movilidad, porque suelen aparecer cuando la acción de la levodopa es máxima. De esta forma, es habitual que correspondan con los niveles más elevados del medicamento en el plasma o pueden estar presentes durante todo el período de beneficio motor sin cambios en su intensidad.

Diskinesias bifásicas: se definen como movimientos involuntarios que aparecen al inicio



y final del beneficio motor inducido por una dosis aislada de levodopa. La presentación bifásica no necesariamente ocurre en todos los pacientes y puede estar presente sólo en una fase del ciclo. Estas diskinesias aparecen de preferencia en las extremidades inferiores, en particular, en el lado más afectado por la enfermedad y, en la mayoría de los casos, suelen presentarse como movimientos lentos repetitivos alternantes.

Distonía de los periodos “off”: es habitual que coincida con niveles plasmáticos bajos de levodopa. Su localización más frecuente es en las extremidades inferiores, adoptando posturas dolorosas en flexión plantar e inversión del pie junto con flexión plantar de los dedos, a excepción del primer oratejo que suele estar en extensión.

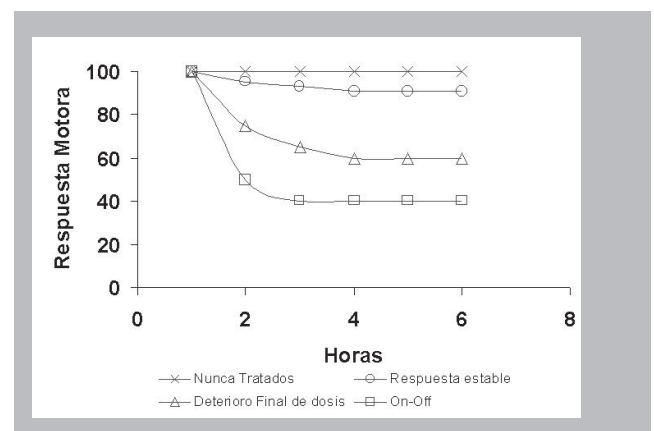
En muchos pacientes, esta diskinesia ocurre por la mañana antes de recibir la primera dosis de levodopa del día, por lo que también se la conoce como “distonía matutina”. Sin embargo, puede aparecer durante el día, coincidiendo con los períodos de pérdida del efecto de la medicación (*off*), particularmente durante la tarde.

**Fisiopatología de las complicaciones motoras**

Son múltiples los factores que contribuyen a la presentación de las complicaciones motoras.

Con la evolución de la enfermedad se produce una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas, lo cual disminuye la capacidad de mantener una estimulación fisiológica en el sistema nigroestriatal. Esta pérdida se ha relacionado con el acortamiento del tiempo de respuesta.

Tras la inyección de levodopa en infusión continua, luego de obtener una buena respuesta, al suspender la infusión se produce una caída de



los niveles de levodopa sanguíneos en todos los pacientes por igual. Sin embargo, en la respuesta motora (figura) se distinguen cuatro grupos de paciente según su respuesta previa al tratamiento con levodopa. Los que tenían fenómenos on-off, pierden el efecto, deteriorando su estado motor en minutos, al igual que los con deterioro final de dosis en que esta pérdida es menos acentuada. En aquellos pacientes que están recientemente tratados se notan leves variaciones, a diferencia de los que nunca habían sido tratados que casi no presentan variaciones.

La primera teoría es que la pérdida de la capacidad de almacenaje de la levodopa, a nivel nigroestriatal, sería responsable del fenómeno. Esta idea se apoya en que existe en el grupo de pacientes con fluctuaciones de la respuesta a levodopa una menor captación de Fluor-dopa en el estudio con emisión de positrones. Esta disminución de la captación aumenta con los años de evolución de la enfermedad.

Sin embargo, este no sería el único factor y se

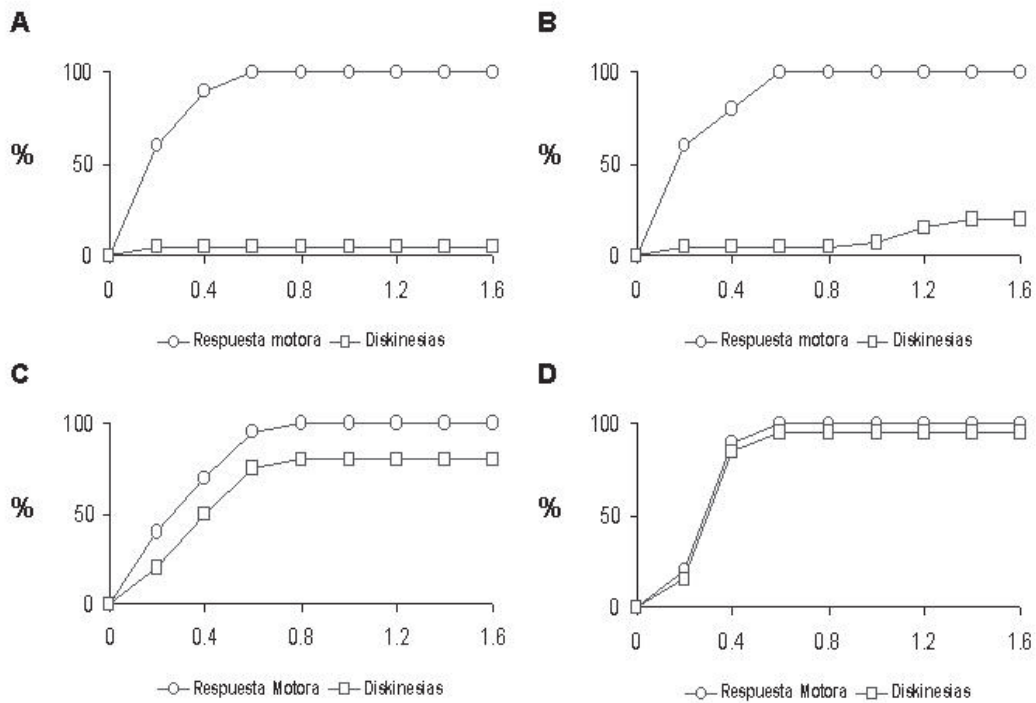
pueden ver curvas similares a las anteriores luego de suspender la infusión de apomorfina, agonista dopaminérgico de vida media corta similar a la levodopa, lo que se puede explicar sólo por la aparición de alteraciones postsinápticas.

También existen cambios en la sensibilidad de los receptores postsinápticos. Éstos aparecen con el avance de la enfermedad cuando se han perdido cerca del 95% de las neuronas dopaminérgicas. Estos cambios, junto a una estimulación pulsátil con la levodopa, determinan la aparición de diskinesia y el consecuente estrechamiento de la ventana terapéutica.

En el estudio de Nutt y colaboradores, cuatro grupos de pacientes fueron sometidos a dosis progresivamente más altas de levodopa:

Grupo A: pacientes sin tratamiento previo. Se observa una respuesta motora sin la aparición de diskinesia con el incremento de las dosis de levodopa.

Grupo B: pacientes que ya habían recibido



previamente levodopa, pero que presentaban una respuesta estable. Se observa aparición de diskinesia con el aumento de la dosis en un pequeño porcentaje de los casos.

**Grupo C:** pacientes con fluctuaciones motoras del tipo deterioro final de dosis. La respuesta al aumento de levodopa se acompaña con mayor frecuencia de la aparición de diskinesias.

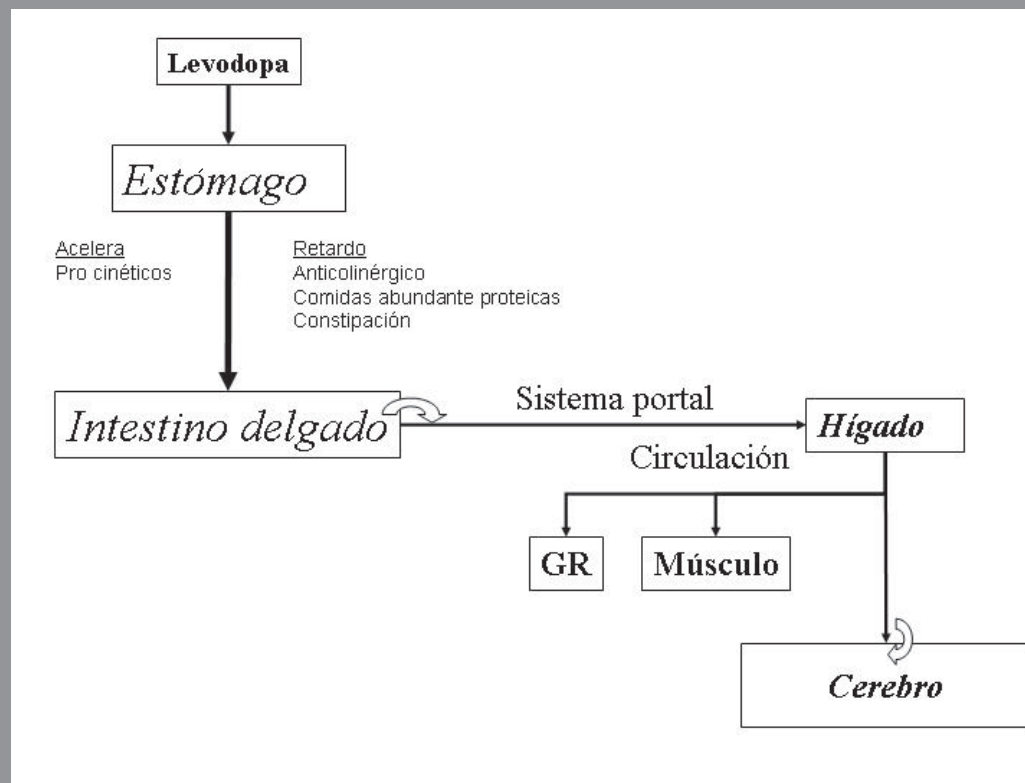
**Grupo D:** pacientes con respuesta de corta duración (*on-off*). La respuesta motora es simultánea a la aparición de diskinesias. Existe una clara influencia de la levodopa sobre los receptores dopaminérgicos postsinápticos que modifican su sensibilidad, fenómeno denominado *priming* o preestimulación.

En estos últimos años, se ha demostrado que

la estimulación dopaminérgica continua puede revertir este proceso de sensibilización de los receptores disminuyendo las fluctuaciones motoras y las diskinesias. Este efecto se puede obtener con sistemas de infusión continua o con terapia en base a agonistas dopaminérgicos. Otros agentes como los antagonistas de los receptores glutamatérgicos, ejemplo la amantadina, han demostrado tener una utilidad en este sentido y se estudia el efecto antagonista de adenosina 2.

En este contexto, es importante conocer y optimizar la cinética de la levodopa, ya que las variaciones de los niveles plasmáticos se traducen en variaciones de la respuesta.

La levodopa presenta una cinética compatible con un modelo de dos compartimientos. Luego de la administración oral llega al estómago, el cual



actúa como un reservorio de descarboxilasa por lo que parte se degrada a dopamina.

El retardo del vaciamiento gástrico por comidas abundantes o medicamentos anticolinérgicos, dificultan la absorción de la levodopa, que se realiza en el intestino delgado mediante transporte activo. También contribuye a la degradación de la levodopa la catecol-orto-

metiltransferasa (COMT) que la transmetila en 3 orto metil dopa.

La COMT es una enzima que se encuentra de manera abundante en los músculos, hígado y glóbulo rojos. La levodopa, para llegar al cerebro debe atravesar la barrera hematoencefálica, donde nuevamente debe ingresar mediante transporte activo. Es por ello que, en algunos

casos, podemos tener niveles plasmáticos óptimos junto con períodos de pérdida de efecto.

- Para optimizar la cinética de la levodopa se recomienda:
- Diluir las tabletas de levodopa.
- Tomar la medicación con gaseosa.
- Tomar la medicación con estómago vacío.
- Evitar el uso de anticolinérgicos.
- Evitar la sobre carga alimentaria.
- Redistribuir la ingesta de proteínas, disminuyéndolas en el día y dejándolas de preferencia para la noche.
- Uso de pro-cinéticos gástricos.
- Evitar el estreñimiento.
- Corregir cuadros de poliglobulia.
- Evitar ejercicio intenso.
- Tratar el helicobacter pilori gástrico si estuviera presente.

### **Manejo de las complicaciones motoras**

#### ***1. El manejo de las fluctuaciones motoras se comprende como un procedimiento escalonado y proporcional al problema:***

##### A.- Ajuste de dosis e intervalo de administración de la levodopa:

Los pacientes con una enfermedad de corta evolución disfrutan de una buena respuesta a levodopa y, en ellos, basta una dosis dos o tres veces al día, a pesar de la relativa breve vida media de levodopa (90 minutos). De los cinco a diez años de enfermedad aparecen fluctuaciones de la respuesta con duración más corta del efecto. Esto es de instalación paulatina, lo que primero notan la mayoría de los pacientes es que el efecto no alcanza a llegar a la siguiente dosis, apareciendo algunos de los síntomas como lentitud o temblor a las tres o cuatro horas de tomada la medicación. Esto se puede compensar ajustando los intervalos de dosis, por ejemplo, si el paciente tomaba tres veces al día cada seis horas (a las 8-14-20 horas), ajustar la dosis cada cuatro horas (a las 8-12-16-20).

Es importante recalcar que se debe mantener el intervalo horario y no las horas de toma de la medicación. Intervalos horarios menores de tres

horas pueden ser molestos y afectar la calidad de vida del paciente. En los casos que fuera necesario se recomienda el uso de levodopa de acción retardada o la adición de otro fármaco.

En los casos que existan problemas económicos y no se pueda sustentar la adición de otro fármaco, la estrategia ha utilizar es fraccionar la levodopa y el inhibidores de la descarboxilasa (ID). De esta forma, se aumenta su dosis y se acorta el intervalo de administración. Un concepto básico, que se debe considerar al fraccionar la levodopa+ID, es que cada dosis administrada debe resultar efectiva.

La levodopa de acción retardada se caracteriza por tener una curva de absorción más lenta, con una prolongación de la vida media y una concentración máxima más baja. La biodisponibilidad resulta menor que la de la formulación estándar, siendo un 75% en el caso de la levodopa/carbidopa 250/50 y de un 50% en el caso de la levodopa/benzerazida 125/25.

La levodopa de acción retardada puede ser adicionada a la de formulación estándar en las horas que se desea prolongar el efecto. Esto es muy útil en las mañanas, pues a esa hora se requiere de la acción rápida para iniciar el efecto y la acción retardada para prolongarlo.

El uso de levodopa retardada sola puede ser de utilidad en algunos casos, en especial, para los que están iniciando la enfermedad. Su manejo en los pacientes más avanzados es engorroso, ya que al tener una vida media más larga, se produce un efecto de acumulación, y los niveles plasmáticos obtenidos suelen ser irregulares, lo que puede aumentar las diskinesias en la tarde.

#### ***En los casos en que no resulta satisfactorio el ajuste de dosis se cuenta con las siguientes alternativas:***

##### B.- Agregar un agonista dopaminérgico.

Los agonistas dopaminérgicos actúan en forma sinérgica con la levodopa, siendo una de las mejores alternativa para el manejo de las fluctuaciones motoras. Su manejo se detalla en el capítulo de terapia inicial.

En general, en estas etapas se requiere el uso de las dosis más altas del rango terapéutico.



C.- Agregar un inhibidor de la COMT.

Los inhibidores de la catecol-orto-metiltransferasa (COMT) son medicamentos que actúan como coadyudantes de la levodopa terapia inhibiendo la degradación de esta. Comercialmente, a nivel internacional, existen dos productos: Entacapone y Tolcapone. Ambos incrementan los niveles de levodopa aumentando su biodisponibilidad a nivel cerebral.

Estos productos han demostrado ser de utilidad en los pacientes con deterioro final de dosis al incrementar los períodos *on*. Estudios comparativos con los agonistas dopaminérgicos son escasos y no permiten obtener conclusiones.

La administración de inhibidores de la COMT determina una prolongación de la vida media de la levodopa+ID. Ello, sin aumentar la concentración máxima si se administran dosis menores de 125 mg de levodopa. En los casos que se utilicen dosis mayores, se deberá considerar que también aumentará la concentración máxima. Esto es relevante, ya que el aumento de la concentración máxima puede ocasionar diskinesias. En estos casos se recomienda disminuir la dosis de levodopa en aproximadamente un 30%.

**Tolcapone**

Dosificación por día: 300 mg  
Esquema posológico: 3 veces al día  
Inicio: Dosis completa  
Eventos adversos: Estado hiperdopaminérgico  
Elevación de las enzimas hepática  
Control: Transaminasa mensual  
Formulaciones estándar: 100 mg

Estos productos pueden producir daño hepático, por lo que se recomienda su uso limitado a los casos que no han respondido a otros fármacos. Debe haber una evaluación frecuente de la función hepática y está contraindicado en pacientes con daño hepático.

**Entacapone**

Dosificación por día: Máximo 2000 mg  
Esquema posológico: 200 mg con cada dosis de levodopa  
Inicio: Dosis completa  
Eventos adversos: Estado hiperdopaminérgico  
Formulaciones: Comprimidos 200 mg  
Comprimidos levodopa/carbidopa/  
entacapone 50/12,5/200 mg;  
100/25/200 mg ; 150/37,5/200 mg  
y 200/50/200 mg

D.- Uso de apomorfina subcutánea como terapia intermitente o de rescate.

La apomorfina es un agonista dopaminérgico de acción sobre los receptores D1 y D2. Al ser administrada de manera subcutánea, es de inicio rápido (de 10 a 20 minutos). Esta característica la hace útil para la terapia de rescate, ya que en algunos casos, a pesar de mantener una terapia combinada, persisten episodios de pérdida de efecto o períodos *off*, intensos e impredecibles. Para estos casos se recomienda el uso de apomorfina en bolo por vía subcutánea.

También es útil en algunas situaciones especiales como el anismus, que se define como la contracción paradójica o distónica del esfínter anal al defecar y en trastornos de la deglución en períodos *off*.

Sin embargo, su uso en bolos subcutáneos de rescate debe ser restringido ya que, como se enunció antes, la estimulación dopaminérgica pulsátil a largo plazo, aumenta las complicaciones motoras. En pacientes mayores o con deterioro cognitivo hay que evaluar la aparición de episodios confusionales y alucinaciones.

**Apomorfina**

Dosificación por dosis: 1 a 5 mg (subcutáneo)  
Esquema posológico: Rescate según necesidad  
Inicio: Gradual, requiere de titulación para encontrar la dosis mínima efectiva para cada caso.  
Eventos adversos: Náusea, vómitos (en muchos caso se requiere premedicación con domperidona).  
Sincope, somnolencia.  
Nódulos subcutáneos  
Control: Hemograma y uremia

Formulaciones: Inyectable Subcutánea o endovenosa  
 Inyectable Ampollas de 5 mg (5mg/ml)  
 Apo Pen

Para el uso adecuado de la apomorfina, se requiere educar al paciente en las técnicas de inyección subcutánea (anexo). La rotación de puntos de inyección subcutánea es de metodología similar a la utilizada por las personas con tratamiento con insulina subcutánea.

La titulación de la dosis requerida por el paciente suele ser dificultosa y se recomienda realizar bajo control médico en un recinto hospitalario.

Se trata al paciente con domperidona con 10 ó 20 mg cada ocho horas del día anterior. Luego, en ayunas, se inyecta 1 mg subcutáneo y se espera 30 minutos para evaluar la respuesta. Si no se observan efectos a los 60 minutos de inyectada la primera dosis, se aplican 2 mg y se vuelve a evaluar de la misma manera. Se debe aumentar la dosis de manera progresiva hasta encontrar la dosis mínima efectiva. Esta prueba se realiza en ayunas en la mañana y se evalúa la respuesta con la parte motora de la UPDRS esperando una mejoría del 50%.

#### E.- Infusión continua de apomorfina.

El uso de infusión continua de apomorfina subcutánea es una alternativa terapéutica costosa pero efectiva para el manejo de las fluctuaciones motoras complejas. Se requieren dosis altas de apomorfina: entre 30 a 90 mg/día en infusiones de 12 a 14 horas intentando minimizar el uso de levodopa.

F- Manejo quirúrgico. Ver capítulo especial dedicado al tema.

## **2. Manejo de las diskinesias**

En general, las diskinesias se presentan en un paciente con fluctuaciones motoras, por lo que su manejo está íntimamente relacionado con el punto anterior. Sin embargo, en ocasiones puede ser el problema principal. En estos casos, la identificación del tipo de diskinesia resulta relevante, ya que la estrategia terapéutica es distinta para cada uno.

#### A.- Diskinesias de los períodos *on*

- Suspender o disminuir dosis de fármacos inhibidores de la MAO o COMT, si los estuviera usando.

- Disminuir la dosis de levodopa asociada a inhibidor de la descarboxilasa.

- Usar agonistas dopaminérgicos para manejar el parkinsonismo.

- Agregar amantadina.

- Estimulación dopaminérgica continua con apomorfina.

- Cirugía.

#### B.- Diskinesia bifásicas

- Levodopa asociada a inhibidor de la descarboxilasa en dosis mayores y/o menor intervalo de tiempo entre dosis y dosis.

- Asociar otros fármacos: amantadina, agonistas dopaminérgicos. Estos últimos de preferencia.

- Estimulación dopaminérgica continua (apomorfina)

- Cirugía.

#### C.- Distonías

Los cuadros distónicos se pueden dividir según su período de aparición en:

- Matutinos: son preferentemente de los pies con aparición de extensión del ortejo mayor y/o inversión dolorosa del pie. Se pueden enfrentar adelantando el inicio de la terapia en la mañana o mediante la utilización de terapia asociada a agonistas dopaminérgicos en la noche.

- De los períodos *on*: se presentan a menudo en la región oromandibular y/o cervical. Su manejo es similar a diskinesia *on*.

- De los períodos *off* o relacionadas al deterioro final de dosis: en general son referidos a las extremidades inferiores y, en muchas ocasiones, afectan todo un hemicuerpo. Corresponden a un estado intermedio de estimulación dopaminérgica previo a la aparición de las diskinesias bifásicas. El enfrentamiento terapéutico es similar.

El uso de toxina botulínica es útil, especialmente en los casos que el cuadro distónico es focal y representa un problema terapéutico que no ha podido ser resuelto con la modificación del esquema de fármacos.

### Reference List

- (1) Chana P, Kuntsmann C, Reyes-Parada M, Saez-Briones P. Delayed early morning turn "ON" in response to a single dose of levodopa in advanced Parkinson's disease: pharmacokinetics should be considered. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Dec;75(12):1782-3.
- (2) Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005 Feb;20(2):224-30.
- (3) Contin M, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 1996 Jun;30(6):463-81.
- (4) Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004554.
- (5) Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999 Jul;14(4):572-84.
- (6) Diaz F, Chana P. [Levodopa and controlled release benserazide in the handling of motor fluctuations in Parkinson's disease]. *Rev Med Chil* 1991 Sep;119(9):1022-8.
- (7) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004 Dec 9;351(24):2498-508.
- (8) Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Oct;26 Suppl 3:S2-41.
- (9) Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable, and fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1987 Jun;37(6):940-4.
- (10) Goetz CG. Treatment of advanced Parkinson's disease: an evidence-based analysis. *Adv Neurol* 2003;91:213-28.
- (11) Juncos JL. Levodopa: pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Neurol Clin* 1992 May;10(2):487-509.
- (12) Juri-Claveria C, Aguirre M, Viviani G, Chana-Cuevas P. [Risk factors associated with the development of motor complications in Parkinson's disease. A study in a Chilean population]. *Rev Neurol* 2007 Jul 16;45(2):77-80.
- (13) Miranda M, Chana P. Severe off-period facial dystonia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000 Jan;15(1):163-4.
- (14) Nutt JG, Woodward WR, Carter JH, Trotman TL. Influence of fluctuations of plasma large neutral amino acids with normal diets on the clinical response to levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 Apr;52(4):481-7.
- (15) Nutt JG, Woodward WR. Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1986 Jun;36(6):739-44.
- (16) Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Woodward WR. Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997 May;12(3):285-92.
- (17) Nutt JG. On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol* 1987 Oct;22(4):535-40.
- (18) Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984 Feb 23;310(8):483-8.
- (19) Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol* 1985 Nov;18(5):537-43.

- (20) Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003 May;26(3):156-63.
- (21) Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(11 Suppl 4):S13-S20.
- (22) Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006 Apr 11;66(7):983-95.

# Enfermedad de Parkinson: Complicaciones no motoras

## Trastornos autonómicos

La ocurrencia de disfunción autonómica en la EPI ha sido establecida desde la descripción original de James Parkinson. Si bien la mayoría de los estudios han sido orientados al diagnóstico diferencial de EPI con otros parkinsonismos, y varían en métodos y resultados, existe una gran evidencia que tanto la función del sistema simpático como parasimpático se ven alterados hasta en un 70 % de los pacientes.

Esta disfunción aumenta junto con la evolución y gravedad de la enfermedad, como muestran los trabajos realizados, por falla de la regulación cardiovascular, urológica y función ano rectal. Trabajos retrospectivos con confirmación anatomopatológica de EPI, muestran que a diferencia de otros parkinsonismos, esta alteración es de aparición tardía, en general, después de los diez años de evolución de la enfermedad.

En los últimos cinco años se ha realizado un esfuerzo por relacionar estos hallazgos clínicos con evidencia histopatológica. Así, han aparecido varios trabajos en que se ha buscado tanto cuerpos de Lewy, como marcaje con inmunohistoquímica para alfa-sinucleína (proteína constituyente de los cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy) en estructuras del sistema nervioso central y periférico más allá de la sustancia negra, en pacientes que en vida cumplían con criterios clínicos de EPI.

Estos estudios demuestran la presencia de estos cuerpos de inclusión y acumulación de alfa-sinucleína en amígdala, hipocampo, corteza entorrinal, área cingulada anterior, área dorsal vagal, núcleo intermedio lateral y núcleo de Clarke, ganglios simpáticos y parasimpáticos, plexos mientéricos y submucosos intestinales.

Para efectos de mejor comprensión, del variado y extenso compromiso del sistema autonómico, dividiremos el tema en cuatro dominios funcionales:

- Sistema cardiovascular
- Sistema urinario
- Sistema gastrointestinal
- Función eréctil.

### Compromiso cardiovascular

Uno de los síntomas más frecuentes que reflejan falla autonómica en el control de las respuestas cardiovasculares es la aparición de síncope, hipotensión ortostática e hipertensión en decúbito.

Estos síntomas no sólo empeoran la calidad de vida del paciente, sino que también representan un aumento del riesgo de morbimortalidad.

En trabajos retrospectivos con confirmación anatomopatológica de EPI, los síncope están presentes en cerca del 30% de los pacientes y, en estudios con tilt test y maniobra de valsalva, la falla autonómica se hace evidente en el 100% de los pacientes sintomáticos, pero, también en el 25% de los asintomáticos.

La capacidad de respuesta del sistema autonómico falla en forma directa a la gravedad del compromiso motor y se demuestra que la función parasimpática, cardíaca y simpática periférica empeora en relación directa a la evolución de la enfermedad.

Existen también múltiples trabajos en que a través de estudios orientados a evaluar la acción parasimpática cardíaca (R6, variabilidad de la frecuencia cardíaca, índice 30/15, etc...) muestran denervación más allá de la esperada para la edad.

Lo mismo ocurre en la inervación simpática cardíaca que, en estudios en que es medida con marcadores radiactivos, muestran una clara denervación y, por lo tanto, falla en las respuestas compensatorias cardíacas.

A nivel de inervación vascular periférica tanto las fallas en las repuestas de la maniobra de valsalva, como la presencia de menores niveles plasmáticos de norepinefrina en supino y de pie, encontradas en pacientes con EPI, muestran también una denervación periférica simpática.

### Evaluación clínica de la presencia de falla autonómica cardiovascular:

- Historia de mareos, palidez o sudoración al ponerse de pie o postprandiales, o luego de esfuerzo.
- Historia de síncope lipotimia o mala tolerancia al estar de pie.
- Toma de presión arterial en decúbito (luego de cinco minutos para permitir el retorno a cifras basales) y luego de tres minutos de pie.

- Se considera hipotensión ortostática la disminución de 20 mmHg de presión arterial sistólica o 10 mmHg de la diastólica, o que el paciente presente síntomas durante el ortostatismo.
- Ecocardiograma y holter de ritmo: recordar que la causa más frecuente de síncope en pacientes mayores es la patología cardiológica, especialmente, alteraciones de la conducción aurículo-ventricular y las arritmias.
- Test del laboratorio autonómico: en general de poca utilidad si el paciente es sintomático, ya que sólo confirmará la información clínica. Diferente es la situación de un paciente con un parkinsonismo inicial en que se requieren elementos para el diagnóstico diferencial.
- Holter de presión arterial con diario de vida: se le solicita al paciente que durante el día del examen anote las horas en que estuvo en decúbito, de pie, horas de comidas y esfuerzos físicos. Esto ayuda a entender los mecanismos gatilladores de la hipotensión y si existe hipertensión en decúbito, lo que facilitará el manejo de las medidas generales y medicamentosas terapéuticas.

**Tratamiento:**

**Medidas generales:**

-Revisar otros medicamentos: es frecuente que estos pacientes estén recibiendo antihipertensivos, ya que al controlar la presión arterial en decúbito suelen aparecer como hipertensos.

-Reestructurar esquema de medicamentos antiparkinsonianos. Evitar especialmente algunos agonistas como la bromocriptina, que suelen causar hipotensión.

- Aumento de la ingesta de agua y sal.

- Elevación de la cabecera de la cama en unos 10 cm (evita la hipertensión arterial de decúbito, con lo que disminuye la filtración renal de agua, evitando así una hipovolemia relativa matinal).

- Medias elásticas para el día.

- Disminuir el volumen y aumentar la frecuencia de las comidas en caso de hipotensión postprandial.

**-Medicamentos:**

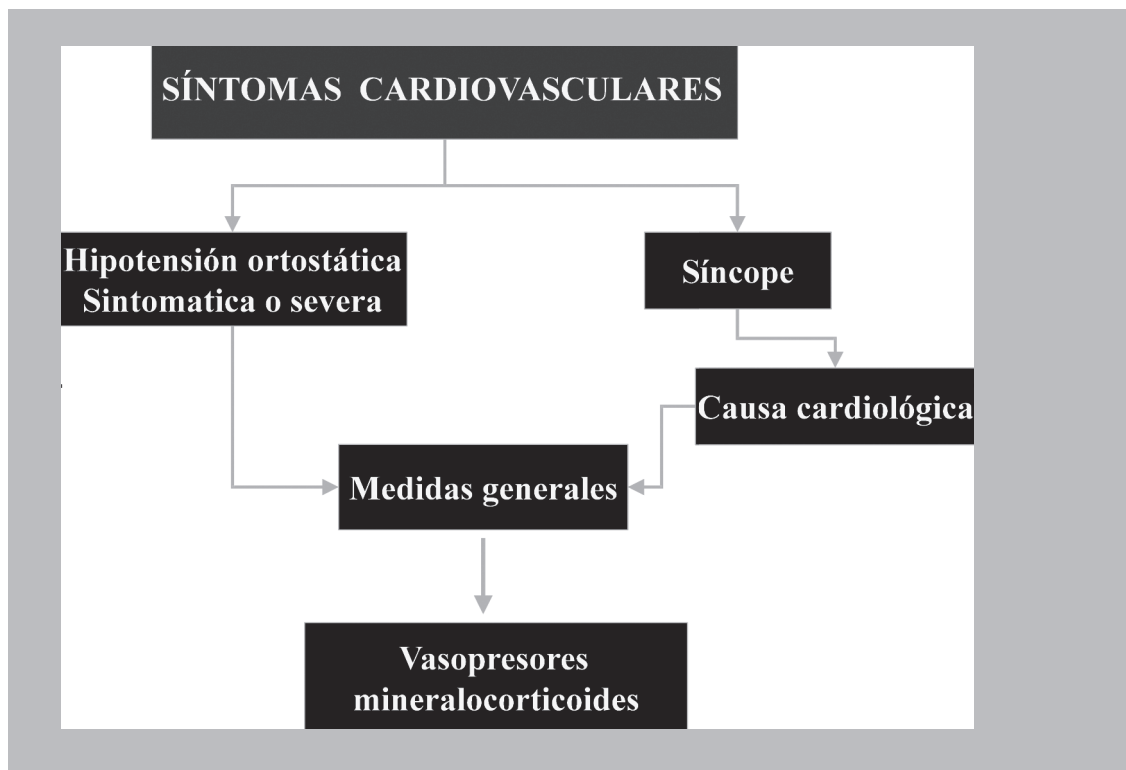
Vasopresores: midodrine, agonista alfa adrenérgico de vida media de 3 a 4 horas, dosis 1-5 mg por toma, de 1 a 3 tomas diarias. Evitar dosis vespertinas ya que aumenta la hipertensión de decúbito.

Mineralocorticoides: fluorocortisona, aumenta la absorción de sodio renal, vida media 7 hrs., dosis 0.005-0.2 mg día en toma matinal. Control de electrolitos plasmáticos por riesgo de hipokalemia e hipernatremia.

Siempre controlar el efecto con holter de presión arterial para titular dosis y evitar hipertensión en decúbito.

Midodrina	
Dosificación diaria	2,5 a 30 mg día
	Iniciar con 2,5 mg en caso necesidad
Esquema posológico	Esquema incremento gradual según respuesta
Eventos adversos	Hipertensión
Control	Cifras tensionales
Formulaciones	Midodrina en gota y comprimidos de 2,5 y 5 mg

Fluorocortisona	
Dosificación diaria	0,1 a 0,2 mg día
	Iniciar con 0,1 mg en la mañana
Esquema posológico	Esquema incremento gradual según respuesta
Eventos adversos	Alteraciones hidroelectrolíticas
Control	Cifras tensionales. Electrolitos
Formulaciones	Comprimidos 0,1



## Sistema Urológico

Los síntomas más frecuentes son: aumento de la frecuencia miccional nocturna, urgencia miccional y retardo en el inicio de la micción.

En estudios realizados con la IPSS (International Prostate Symptom Score) en grupos de pacientes con EPI se ha evidenciado una alta frecuencia de síntomas urinarios que aumentan en forma directa al compromiso motor (15% en H&Y 2 y 70% en H&Y 4).

En estudios urodinámicos, la alteración encontrada con mayor frecuencia en pacientes sintomáticos es la hiperreflexia del detrusor con función contráctil

alterada, que también aumenta la gravedad en relación al compromiso motor.

La disinergia detrusor-esfínter sólo aparece en un 16% de los pacientes.

### Tratamiento:

Evaluación urológica: es relevante para poder definir el tipo de alteración y descartar otras patologías frecuentes en pacientes añosos, como adenoma y cáncer prostático, infección urinaria, etc.

**Urodinamia:** se sugiere que todo paciente parkinsoniano, que es candidato a cirugía prostática, sea evaluado con urodinamia previo al procedimiento, ya que es frecuente que los síntomas sean secundarios a fallas de la acción del complejo detrusor-esfínter aún en presencia de adenomas prostáticos de bajo grado.

**Medidas generales**

Disminuir la ingesta de agua vespertina (puede empeorar una hipotensión ortostática concomitante).

**Medicación:**

**Incontinencia y urgencia miccional:** oxibutina anticolinérgico que actúa como antiespástico del detrusor. En algunos pacientes mayores puede empeorar la función cognitiva.

**Síntomas obstructivos:** alfa adrenérgicos, actúan vía relajación prostática y del esfínter ureteral, cirugía según evaluación urológica.

**Sistema digestivo**

El síntoma más frecuente es la constipación crónica. En estudios realizados con encuestas estandarizadas para constipación, en pacientes

con más de cinco años de evolución de EPI, se ha demostrado que hasta un 76% de los pacientes son sintomáticos en esta función.

Los síntomas más frecuentes son deposiciones duras y dificultad en la defecación (94%), menos de tres evacuaciones por semana (74%), necesidad continua de laxantes y enemas (88%), incontinencia de deposiciones líquidas (41%).

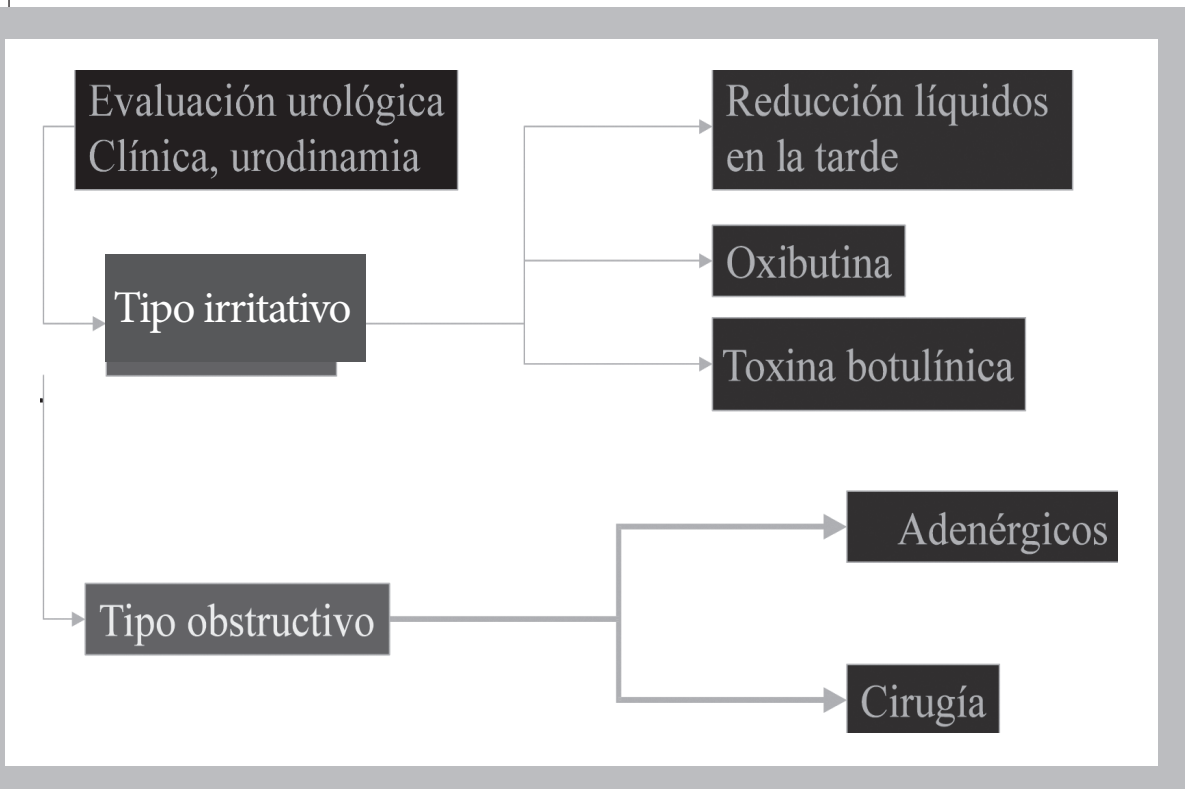
Existe un fenómeno llamado anismus, que consiste en contracciones anales paradójicas dolorosas al intentar defecar, que suele aparecer en un grupo de pacientes.

**Tratamiento: (esquema 3)**

Evaluación proctológica para descartar cáncer colorectal, fisuras y otras alteraciones no neurológicas.

**Medidas generales:**

- Aumento de la ingesta de fibra y agua.
- Actividad física.
- Suspender anticolinérgicos.
- Reblandecedores: fibra, lactulosa.
- Anismus: inyección de apomorfina subcutánea antes de defecar, dosis 1-5 mg o inyección de toxina botulínica en el esfínter.





## Disfunción eréctil

Es un síntoma de alta prevalencia y es habitual que no sea referido en forma espontánea por los pacientes. En general, aparece hasta en un 60% de los afectados con los años de evolución. Si se presenta en forma precoz o precede a los síntomas motores, se debe sospechar la presencia de otra alteración autonómica o una atrofia multisistémica.

Es importante abordarlo, ya que empeora la calidad de vida del paciente, interfiere en la relación de pareja y predispone a alteraciones del ánimo.

El manejo con fármacos de inyección intracavernosa, sistemas de vacío y prótesis penianas es de resolución urológica. No es común llegar a esta etapa pues, a menudo, el paciente ya presenta una enfermedad avanzada con presencia de deterioro cognitivo, lo que es también una contraindicación de manejo de la disfunción eréctil.

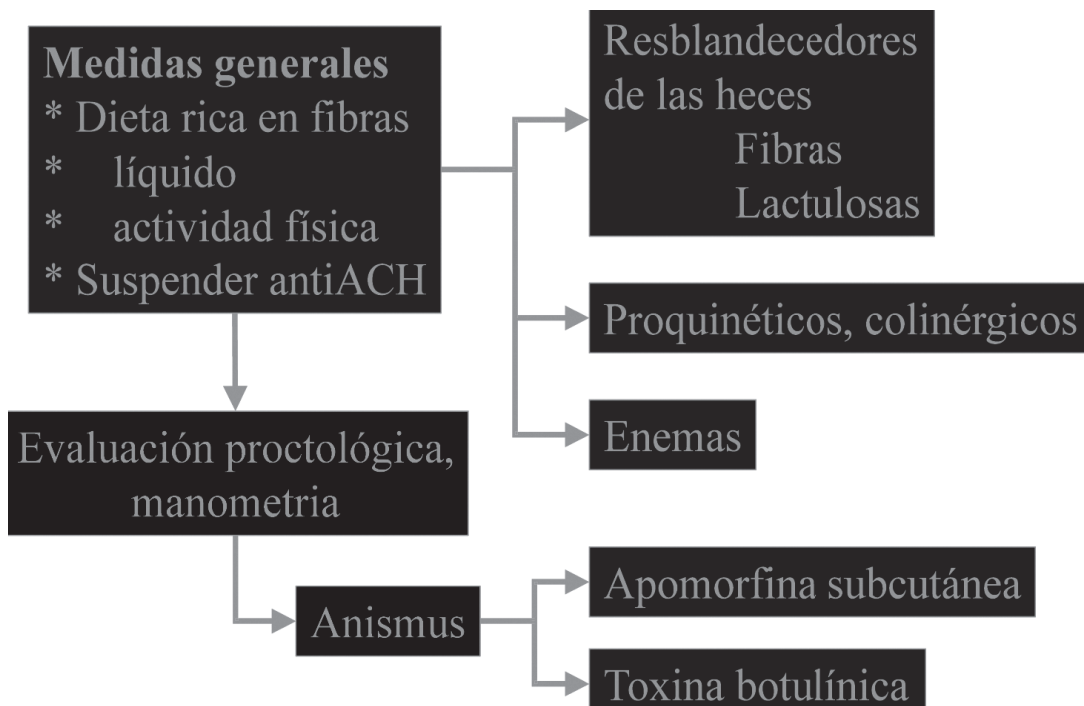
## Tratamiento:

Involucra varias esferas: psicológica, farmacológica y urológica.

La levodopa suele aumentar la libido y, en etapas avanzadas de la enfermedad con la aparición de deterioro cognitivo, puede generar problemas con la pareja y el entorno familiar. Ello, habitualmente se maneja con el uso de neurolépticos atípicos.

El uso de sildenafil suele ser efectivo en los pacientes más jóvenes pero es frecuente que requiera de dosis altas (50-100 mg). Está contraindicado en pacientes con hipotensión ortostática.

Esquema 3



---

### Reference List

- (1) Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004 Sep 28;63(6):1093-5.
- (2) Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005 Apr;15(2):76-82.
- (3) Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003 May;24 Suppl 1:S32-S34.
- (4) Niimi Y, Ieda T, Hirayama M, Koike Y, Sobue G, Hasegawa Y, et al. Clinical and physiological characteristics of autonomic failure with Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 1999 Jun;9(3):139-44.
- (5) Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-S80.
- (6) Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010 Mar 16;74(11):924-31.

# Enfermedad de Parkinson: Tratamiento quirúrgico

## Introducción

En los últimos 30 años ha habido un resurgimiento de la cirugía como herramienta terapéutica en Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI).

A comienzos del siglo XX ya existía la noción de la cirugía como herramienta terapéutica en EPI y en otros trastornos del movimiento. En ese entonces se realizaban lesiones corticales, rizotomías y cordotomías, con efecto sobre los síntomas de la enfermedad, pero con una gran morbimortalidad.

A inicios de la década del 50, la introducción de la cirugía estereotáxica redefinió la técnica quirúrgica, lo cual permitió el acceso a lesionar zonas profundas, como los ganglios de la base, con menor morbimortalidad. En 1969 hubo 37.000 cirugías reportadas.

A fines de la década del 60, con la introducción de la levodopa como tratamiento sintomático para la EPI, la cirugía perdió popularidad.

Con el tiempo se hizo evidente que la levodopa no lograba un buen control de síntomas en un alto porcentaje de los pacientes, al aparecer en las complicaciones motoras de largo plazo, principalmente en las fluctuaciones de la respuesta motora y diskinesias. En este contexto, la cirugía recobró un lugar en el tratamiento de la EPI.

El rápido avance en la comprensión de la anatomía y fisiopatología de los ganglios de la base en la EPI permitió identificar con precisión dianas o blancos quirúrgicos y predecir el efecto de su lesión. También se identificaron nuevas dianas como el núcleo subtalámico (NST).

La necesidad de tratar las complicaciones motoras derivadas del uso de los fármacos dopaminérgicos en la EPI, las mejoras en las técnicas quirúrgicas y de neuroimagen y el conocimiento de la fisiopatología de los ganglios basales en el estado parkinsoniano han propiciado la revitalización de la cirugía en la EPI.

La introducción de la resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral permitió visualizar las estructuras cerebrales profundas, lo cual, junto con el desarrollo de modernos métodos de estereotaxia, facilita el trabajo quirúrgico sobre los núcleos de los ganglios basales implicados en la fisiopatología de la EP.

Como resultado de la observación durante las cirugías lesionales que la estimulación eléctrica de alta frecuencia de dianas específicas remedaba el efecto de la lesión nace, en la década del 80, un gran avance tecnológico: la estimulación cerebral profunda (ECP). El desarrollo técnico de sistemas que permiten una estimulación crónica en estos núcleos, ha permitido sustituir los procedimientos ablativos por un tratamiento quirúrgico más seguro y ha favorecido su difusión.

La ECP ha remplazado rápidamente a la lesión, ya que no requiere destrucción de tejido cerebral y se puede realizar con seguridad en forma bilateral, a diferencia de la mayoría de los procedimientos lesionales. Los parámetros de estimulación se ajustan para maximizar los efectos terapéuticos y minimizar los efectos adversos durante el avance de la enfermedad. Además, al ser reversible, no interferiría con futuros tratamientos que requieran indemnidad de los ganglios de la base.

Tanto la cirugía lesional como la ECP no son terapias curativas de esta enfermedad degenerativa y progresiva. Son un gran aporte en el tratamiento paliativo de síntomas motores que responden a levodopa y a las complicaciones motoras de largo plazo.

La cirugía funcional en la EPI ha demostrado mejorar la calidad de vida en aspectos como movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, sensación de estigma y malestar general, dando al paciente no sólo un mejor estado motor si no, además, una mejoría en los aspectos de su vida diaria.

## Selección de candidatos para cirugía funcional en EPI

La selección del candidato a cirugía funcional en EPI es fundamental para obtener un buen resultado en el control de los síntomas. Los pacientes operados que no han sido bien elegidos tienen resultados pobres y mayor morbilidad.

### *Crterios que debe cumplir un paciente para cirugía funcional*

La selección la realiza un equipo multidisciplinario en que participa un neurólogo, un neurocirujano y un neuropsicólogo.

Existen consensos y recomendaciones sobre las características que debe tener un buen candidato a cirugía funcional.

1. Tener Enfermedad de Parkinson Idiopática: se sugiere esperar cinco años de evolución de la enfermedad. De esta manera, los posibles elementos de parkinsonismos atípicos han tenido un tiempo suficiente para aparecer. La cirugía funcional no ha mostrado ser eficaz en parkinsonismos no EPI.

2. Respuesta positiva y sostenida a los fármacos antiparkinsonianos:

el mejor predictor del resultado de la cirugía es la respuesta a levodopa.

Para cuantificar esta respuesta se realiza una **prueba de levodopa**, en la cual se evalúa el estado motor del paciente sin efecto y con efecto de la medicación. Para ello, se suspende la medicación antiparkinsoniana por 12 horas y se evalúa la condición motora del paciente. Luego, se da una dosis supra máxima (habitualmente 1.5 veces la dosis matinal de levodopa) y se espera que el paciente entregue su mejor respuesta motora a la medicación. La mejoría en la puntuación de escalas motoras (UPDRS III) debe ser de al menos de un 33%, aunque otros autores establecen como necesaria una mejoría del 50%.

Los síntomas que no mejoran con medicación antiparkinsoniana no se benefician con la cirugía.

3. Ausencia de deterioro cognitivo:

está estrechamente relacionado a estados más avanzados de la enfermedad. La cirugía en pacientes con deterioro cognitivo preexistente puede empeorar las fallas en la función ejecutiva frontal.

4. Edad:

se correlaciona en forma negativa con los resultados post quirúrgicos y aumenta el riesgo de hemorragia. En pacientes mayores, si bien disminuye las complicaciones motoras de largo plazo y mejora los parámetros de movimiento, no logra mejorar la calidad de vida. No existe un límite de edad definido para contraindicar la cirugía. Hay que considerar la edad fisiológica del paciente, teniendo en cuenta que personas mayores, con más años de evolución de la enfermedad, obtendrán resultados menores en el control de los síntomas y tendrán un mayor riesgo de morbilidad.

5. Ausencia de patología psiquiátrica sin tratamiento:

la depresión es muy frecuente en los pacientes parkinsonianos. Ésta impacta en la capacidad de tolerar el procedimiento y en la posterior recuperación.

6. Ausencia de otras enfermedades que aumenten el riesgo de la cirugía o estén asociadas a una expectativa de vida limitada.

7. Capacidad de tolerar el procedimiento:

el paciente permanece durante toda la cirugía en estado off, por lo tanto, se debe evaluar durante la prueba de levodopa la tolerancia a estar sin efecto de medicación. Además, se requiere colaboración del paciente durante todo el procedimiento, lo que implica un gran esfuerzo físico y emocional.

8. Resonancia magnética cerebral normal:

se requiere para descartar atrofia cerebral moderada a severa, lesiones cerebrales con anomalías estructurales y enfermedad cerebrovascular con afección de ganglios de la base.

### **Técnica quirúrgica**

La técnica quirúrgica es común para la cirugía lesional y para la implantación de electrodos.

Se realiza una cirugía estereotáxica con marco o sin marco (neuronavegación) donde se fijan al marco, en la primera o al cráneo, en la segunda, referenciales o fiduciarios que aparecen en la imagen preoperatoria que se realiza al paciente. Esta imagen puede ser tomografía computada o resonancia magnética.

Se obtiene la información de imágenes necesaria para ser procesada por un software que, en base a imágenes planas, crea un mapa tridimensional del cerebro con el cual se trabaja en un plano cartesiano. Esto implica que la localización de cualquier punto en el cerebro se puede determinar

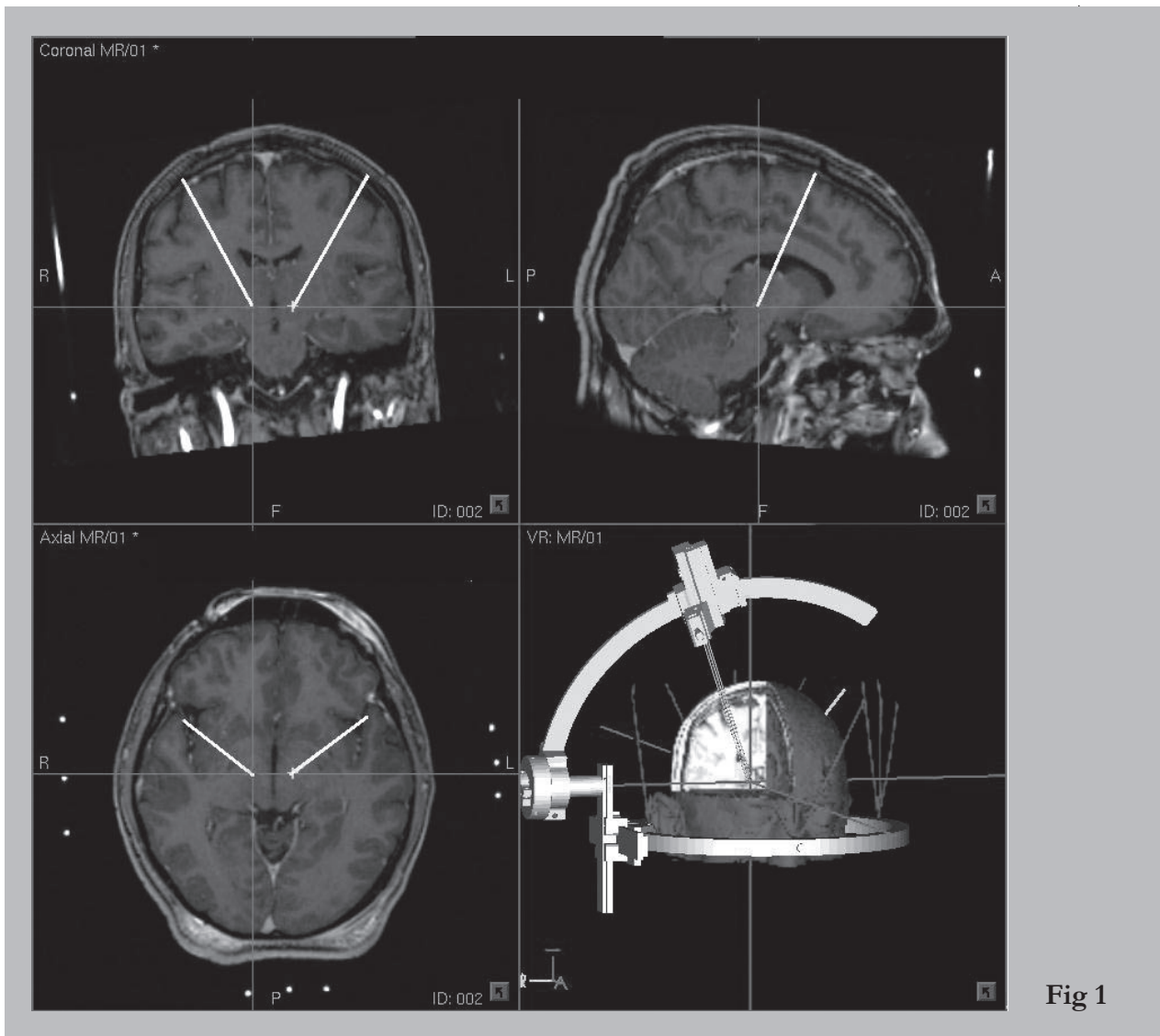


Fig 1

por tres coordenadas (ejes X, Y y Z).

Se utilizan como puntos de referencia principales la comisura anterior y posterior del tercer ventrículo y la línea intercomisural. Se calcula la trayectoria a la diana elegida según distancias conocidas en los tres planos (X, Y y Z) para cada diana o blanco (GPI, NST o tálamo) desde el punto medio de la línea intercomisural. [FIGURA 1, ejemplo planificación con *Stryker Leibinger stereotactic planning system*]

#### FIGURA 1

Una vez realizado el trépano craneal se insertan los electrodos de registro y estimulación y, posteriormente, los de lesión o implante.

#### Registro electrofisiológico

Es recomendable realizar un mapeo electrofisiológico de la diana antes de proceder a lesionar o

implantar electrodos. Algunos estudios demuestran que existe una discrepancia importante entre la localización de la diana por imágenes y en el registro electrofisiológico.

El electrodo de registro se introduce según los parámetros establecidos en la planificación de diana. Se utiliza un amplificador y la señal es desplegada en un osciloscopio y procesada por una unidad análogo-digital conectada a un computador, la cual, muestra la actividad neuronal en tiempo real. Además, la señal se conecta a un amplificador de sonido lo que permite reconocer los patrones de descarga neuronal específicos de cada diana.

Se pueden realizar dos tipos de registro. Con macroelectrodos, de baja impedancia y puntas más grandes, donde un gran número de neuronas contribuye a la señal, similar al registro de un electroencefalograma. Es más rápido, pero tiene

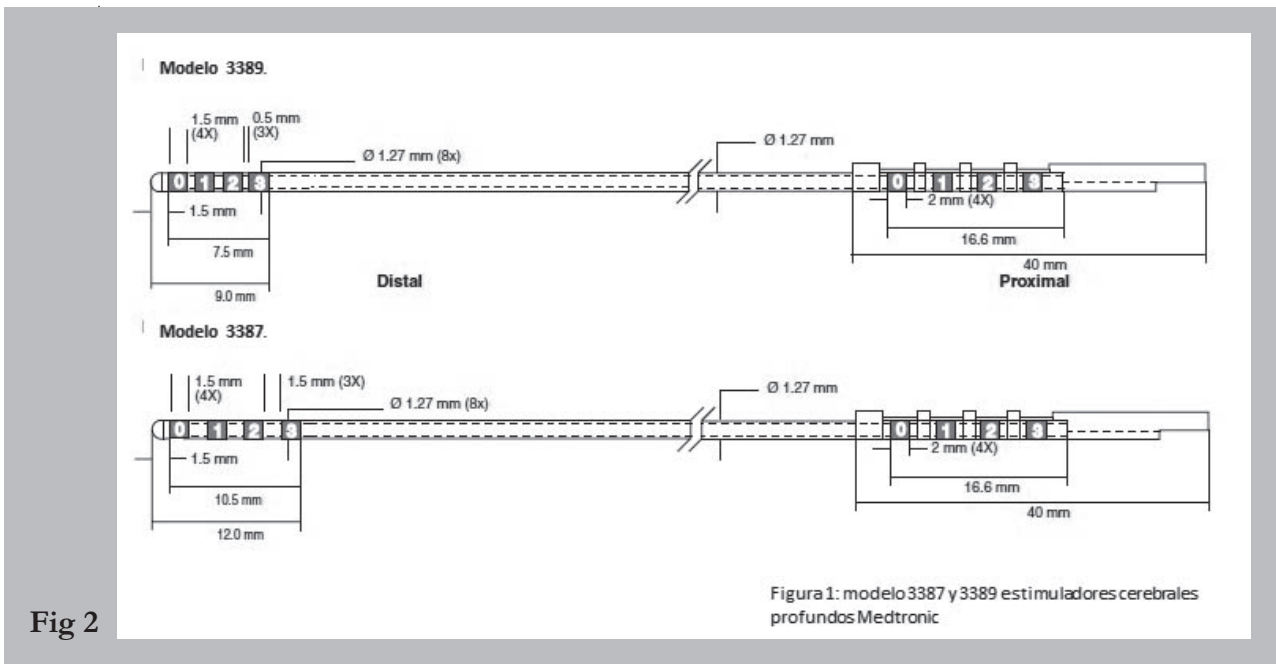


Fig 2

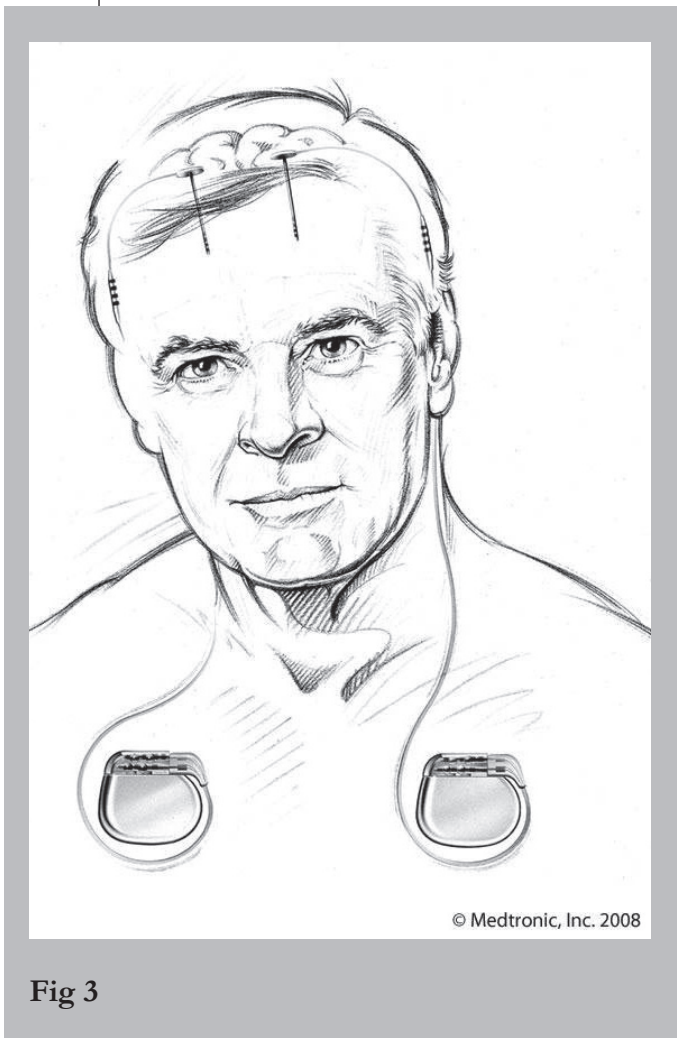


Fig 3

menor precisión que el registro con microelectrodos, de alta impedancia y puntas pequeñas, en que se observa la actividad neuronal individual, lo cual, permite mayor definición anatómica del núcleo, pero, requiere mayor tiempo, prolongando la cirugía.

Una vez localizada la zona del núcleo donde se quiere insertar el electrodo definitivo o realizar la lesión con termocoagulación por radiofrecuencia, se realiza la estimulación eléctrica de la zona para verificar el efecto terapéutico y definir los límites de seguridad de efectos adversos. El paciente está consciente y colabora con la evaluación neurológica durante toda la cirugía.

Se realiza la lesión o se instalan los electrodos de estimulación definitivos en la zona donde exista mejor efecto sobre los síntomas, menores efectos adversos y se obtenga el mayor margen de seguridad en relación a estructuras adyacentes.

Los electrodos de estimulación definitivos son flexibles y tienen cuatro contactos activos (Fig 2). Se fijan al cráneo y se conectan al generador de pulsos puesto en un bolsillo subcutáneo (similar a un marcapasos cardíaco) (Fig 3).

### *Inicio de la estimulación*

Con el paciente, sin efecto de medicación antiparkinsoniana por 12 horas, se realizan pruebas de cada contacto con parámetros eléctricos adecuados para cada núcleo. Se evalúa el efecto benéfico en los síntomas cardinales de la EPI, tolerancia y efectos adversos de cada campo eléctrico.

Luego, se administra al paciente levodopa y se evalúa la capacidad de control sobre las diskinesias de ese campo eléctrico.

### *Dianas quirúrgicas*

Los trabajos en que nos basamos para redactar este capítulo tienen las limitaciones metodológicas de los estudios con diseños no analíticos. No hay estudios ciegos —ni simples ni dobles— sobre el tratamiento quirúrgico y los estudios longitudinales, que comparan su efecto con el del tratamiento médico, son anecdóticos. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes no están bien definidos en los distintos trabajos publicados, lo cual, puede conducir a una preselección de la población de pacientes incluidos en cada estudio. Por otra parte, faltan cálculos de tamaño muestral.

### **Talamotomía**

Por décadas se han realizado lesiones en núcleo ventralisintermedius del tálamo (Vim) en pacientes con mal control farmacológico del temblor.

Causa una mejoría entre el 70% y el 90% del temblor, sin embargo, tiene un pobre efecto en el alivio de la rigidez y no tiene incidencia sobre la bradicinesia o diskinesia.

Las complicaciones en la talamotomía unilateral, como hemiparesia e hipoestesia, han sido reportadas hasta en un 50% en algunas series.

Además, las talamotomías bilaterales, se asocian con alta frecuencia (20-30%) a disartria.

Las lesiones talámicas bilaterales ya no se realizan en la práctica clínica.

### **Estimulación cerebral profunda del VIM**

La estimulación talámica se utiliza con frecuencia en tratamiento de temblores, en espacial, en el temblor esencial. En la EPI mejora el temblor y la rigidez pero no hay efecto sobre la bradicinesia o diskinesia. Tiene la misma eficacia que la talamotomía con menos efectos adversos.

Se puede realizar en forma bilateral y permite una mejoría importante en las actividades de la vida diaria, lo cual, no sucede con la talamotomía unilateral en pacientes con temblor bilateral.

El riesgo de hemorragia intracerebral es de 1 a

4 % en ambos procedimientos y corresponde al peligro propio de la técnica de cirugía estereotáxica.

El efecto en el control del temblor se mantiene a largo plazo pese al avance de la enfermedad.

En vista de las ventajas de la ECP y la lesión en otras dianas que también consiguen un buen control sobre el temblor y además sobre los otros síntomas cardinales de la enfermedad y las complicaciones motoras de largo plazo, el tálamo es rara vez utilizado como diana en el tratamiento de la EPI.

### **Palidotomía**

La lesión se realiza en la parte posteroventral del segmento interno del pálido, evitando el segmento externo. En la EP, el segmento interno del pálido está hiperactivo, mientras que el externo está hipoactivo. La cápsula interna y la vía óptica pasan muy cerca de donde se realiza la lesión. Es una intervención más complicada que la talamotomía y, si la zona de la lesión no se localiza bien en la zona sensorio motora del pálido interno, puede limitar el resultado.

El mayor beneficio de la palidotomía es la eliminación de las diskinesias contralaterales (de cualquier tipo) inducidas por la levodopa, con alguna mejoría sobre las homolaterales. También reduce el temblor, la rigidez y la bradicinesia contralaterales, aunque la intensidad del beneficio es menor y más variable que para las diskinesias.

Los pacientes tienen que seguir tomando la medicación de modo similar a como lo hacían antes de la operación. Actualmente, la palidotomía se recomienda para los pacientes con diskinesias severas de predominio unilateral en los que, su reducción, permita aumentar las dosis de levodopa y así mejorar la clínica parkinsoniana.

### *Ventajas de la palidotomía:*

recuperación importante en la diskinesias contralaterales y también puede mejorar algunos síntomas parkinsonianos. En la actualidad, se consiguen buenos resultados con el uso de cirugía estereotáxica, RM cerebral y con el registro intraoperatorio con microelectrodos, pues permiten una mejor identificación de la zona a lesionar y reduce los efectos secundarios.

### *Inconvenientes de la palidotomía:*

riesgo de hemorragia cerebral debido al paso de la aguja a través del cerebro. Se trata de una técnica lesiva con riesgo de afectación de la cápsula interna y de las radiaciones ópticas. Las lesiones bilaterales se asocian con mayores efectos secundarios como disfunción cognitiva, disfagia y disartria. El lugar óptimo de lesión no está bien definido, la base de su beneficio clínico no se conoce a cabalidad y, por último, la lesión de los ganglios basales puede limitar el beneficio de futuras terapias.

### *Efectos adversos de la palidotomía:*

los más comunes son los visuales, en forma de alteraciones campimétricas (5%) y, con menor frecuencia, hematomas en el lugar de la lesión, hematoma subdural, crisis epilépticas e infecciones (3%). El riesgo de disartria, disfagia y alteraciones cognitivas desaconsejan la realización de lesiones bilaterales.

### **ECP del Globo Pálido Interno**

La ECP del GPi se planteó, inicialmente, como alternativa a la palidotomía en pacientes con EPI y complicaciones motoras teniendo en cuenta su menor morbilidad, en especial, al considerar la cirugía bilateral. Sin embargo, la extensa implantación de la ECP del núcleo subtalámico (NST) para esta indicación desplazó a la cirugía palidal que, en la actualidad, apenas se realiza.

No se han publicado ensayos clínicos, aleatorios y controlados, que comparen la eficacia de la ECP bilateral del GPi con el tratamiento médico estándar. Sólo un estudio controlado con asignación aleatoria ha comparado la ECP bilateral del GPi con la del NST. El resto de publicaciones son series de casos.

Si se aplican criterios estrictos, existen sólo dos estudios publicados, uno con evidencia de clase III y otro con evidencia de clase IV. Con un criterio menos exigente, seleccionando los artículos con al menos 10 pacientes y un año de seguimiento, se encuentra un estudio multicéntrico prospectivo a largo plazo y tres series retrospectivas. En todos ellos se ha evaluado el beneficio en los síntomas motores como principal objetivo. La calidad de vida sólo se ha considerado en series más reducidas.

### *Evidencia de la eficacia*

El estudio con evidencia de clase III es un estudio prospectivo, multicéntrico con seis meses de seguimiento en el que participaron 41 pacientes, 38 de los cuales fueron tratados con ECP bila-

teral del GPi. Sólo 36 completaron el estudio a seis meses.

La mejoría inducida por este tratamiento en el estado farmacológico off fue de un 33,3% ( $p < 0,001$ ) en los síntomas motores (UPDRS-III) y de un 35,8% ( $p < 0,001$ ) en las actividades de la vida diaria (UPDRS-II). Los diarios de los pacientes indicaron un incremento significativo del tiempo on sin diskinesias (del 28 al 64%,  $p < 0,001$ ) y un descenso del tiempo on con diskinesias (del 35 al 12%,  $p < 0,01$ ) y del tiempo off (del 37 al 24%,  $p < 0,01$ ). Las diskinesias mejoraron en un 67% ( $p < 0,01$ ).

Este tratamiento no permitió la reducción de la dosis de fármacos dopaminérgicos. Los efectos adversos incluyeron hemorragia intracraneal en el 9,8% de los pacientes (7,3% con hemiparesia residual), aumento de las diskinesias en el 7,3%, distonía en un 4,9%, migración de los electrodos de estimulación en el 4,9% y disartria, crisis epilépticas, infecciones, rotura de electrodos, seroma y dolor abdominal en un 2,4% de los pacientes.

El estudio de clase IV, que incorporó 20 pacientes con ECP bilateral del GPi y 10 unilateral, obtuvo resultados similares, con una mejoría de la motricidad en la UPDRS-III del 40% en situación farmacológica off, tanto a los seis como a los doce meses de seguimiento, y una reducción de las diskinesias del 92,9% a los seis meses.

En conjunto, la ECP del GPi ha revelado ser eficaz para mejorar los síntomas cardinales de la EP y las fluctuaciones motoras, con repercusión funcional. Al año de la cirugía, se ha documentado un restablecimiento del 18-50% en la escala UPDRS-II, del 35-56% en la UPDRS-III y del 56-89% en las diskinesias, así como una reducción variable del tiempo en off. A largo plazo (tres o cuatro años), se ha mantenido una mejoría del 28% en la UPDRS-II, del 39% en la UPDRS-III y del 76% en la intensidad de las diskinesias(12). La calidad de vida medida mediante el cuestionario PDQ-39 mejoró un 30-37% en los meses siguientes a la cirugía.

### **Subtalamotomía**

Tiene un efecto positivo significativo en los síntomas cardinales de la EPI, con una reducción de 85% de las diskinesias. Muestra en escalas de evaluación motora una recuperación del 40% en la bradicinesia, 66% del temblor y 28% de reducción de la dosis diaria requerida de levodopa. El mayor riesgo es la aparición de hemibalismo, luego de la lesión, que sucede en alrededor de un 15% de las cirugías. Hay deterioro de la función



ejecutiva frontal y fluencia verbal no significativa. Se realiza en forma unilateral y la experiencia en lesiones bilaterales es limitada.

### Ecp del núcleo subtalámico

Los estudios disponibles sobre la efectividad de la ECP del NST bilateral en comparación con el mejor tratamiento médico son, en su mayoría, no aleatorios y no controlados. Por esta razón, se han seleccionado para el análisis los que llevaron a cabo un seguimiento más prolongado (tres a cinco años). Todos ellos son prospectivos, con series de 20 a 49 pacientes.

Se han revisado también estudios controlados con pacientes en tratamiento médico, en los que se analiza como variable principal la calidad de vida y la situación funcional de los pacientes, así como un metaanálisis de 2006 sobre artículos publicados hasta junio de 2004 con un mínimo de 10 pacientes y seguimientos cortos, en su mayoría (6-12 meses). Por último, se ha incluido un estudio reciente con un diseño aleatorio-pareado contra el mejor tratamiento farmacológico posible.

En todos los estudios se valoran las manifestaciones motoras mediante la escala UPDRS (subescalas II y III) con la ECP conectada, tanto en ausencia de medicación como bajo los efectos de ésta, y se comparan con la situación pre-quirúrgica en los mismos estados farmacológicos.

Algunos trabajos estudian la situación de los pacientes sin medicación tras desconectar la estimulación por un tiempo variable (30-120 minutos). Se desconoce el tiempo de desconexión necesario para asegurar una ausencia completa de efecto de la estimulación.

En el análisis de los efectos sobre la esfera cognitiva, el ánimo y la conducta, se han revisado dos estudios controlados. Un meta-análisis de 2007 y 12 estudios prospectivos en los que se incluyeron entre 11 y 77 pacientes. Por último, se ha incluido un artículo, recientemente publicado, sobre los cambios neuropsicológicos y psiquiátricos con la ECP del NST en un estudio controlado frente al mejor tratamiento farmacológico.

### Evidencias

#### *Calidad de vida*

La movilidad, las actividades de la vida diaria, los aspectos emocionales, la estigmatización y el malestar mejoran tras la ECP del NST ( $p=0,02$ ). El beneficio en las actividades de la vida diaria (subescala II de la UPDRS) guarda correlación

con el beneficio global en la escala de calidad de vida PDQ-39 ( $p<0,001$ ).

#### *Eficacia sobre los síntomas motores*

La ECP del NST es superior al mejor tratamiento médico durante 6 a 18 meses en la función motora valorada mediante la escala UPDRS-III en ausencia de medicación. Aporta un beneficio significativo en el tiempo en on, sin diskinesias y en la reducción del tiempo en off, así como en la reducción de la medicación dopaminérgica. El beneficio obtenido sobre el temblor y la rigidez se mantiene a los cinco años.

El trastorno del habla es el síntoma que presenta menor recuperación. La bradicinesia, la marcha y el equilibrio empeoran con el paso del tiempo, lo que probablemente esté relacionado con el avance de la enfermedad. Cabe destacar el trabajo de Deuschl et al, aleatorio-pareado, en el que la ECP del NST mejoró la calidad de vida, la movilidad, las actividades de la vida diaria, el bienestar y redujo la estigmatización más que el mejor tratamiento farmacológico.

#### *Estado cognitivo, ánimo y conducta*

En la mayoría de los casos, la situación cognitiva global de los pacientes no empeora. En este sentido, destaca el reciente estudio aleatorio en el que, en comparación con el mejor tratamiento médico posible, la ECP no indujo un empeoramiento significativo del estado cognitivo, aunque se observaron algunas disfunciones cognitivas de tipo frontal. Se manifiesta cierto deterioro de la fluencia verbal, en especial la semántica. Se produce un discreto beneficio sobre la depresión, pero no en el funcionamiento social de los pacientes. Tras la cirugía puede inducirse apatía.

#### *Factores predictivos*

Welter et al no encontraron una correlación significativa entre el resultado de la ECP del NST y la edad o la duración de la enfermedad. Sin embargo, en el estudio de Russmann et al la edad sí condicionó el resultado: los mayores de 70 años obtuvieron un menor beneficio en la escala UPDRS-III en situación off ( $p<0,02$ ) y empeoraron en situación on ( $p<0,05$ ). Tavella et al no observaron diferencias entre menores y mayores de 60 años en los cambios post-quirúrgicos de las subescalas II, III y IV de la UPDRS, ni en las dosis medias de levodopa que requirieron. Derost et al encontraron igual beneficio motor, tanto en mayores como en menores de 65 años, pero la calidad de vida sólo mejoró en el subgrupo de menor edad. Ory-Magne et al no hallaron

que la edad condicionara la mejoría motora ni la calidad de vida a los 12 meses de la intervención. Sin embargo, a los 24 meses, la movilidad, las actividades de la vida diaria y la cognición, según el cuestionario PDQ-39, empeoraron en los de mayor edad.

### *Efectos adversos*

Se han comunicado problemas neuropsicológicos, como confusión, manía, delirios, depresión, hipomanía, conducta agresiva, alucinaciones, déficit de atención y cognición, demencia, ataques de pánico o apatía que, en algunos casos, han repercutido en la vida diaria. Además, se han observado problemas de adaptación familiar y social en algunos estudios.

Smeding et al encontraron un 9% de complicaciones psiquiátricas en los pacientes intervenidos frente a un 3% en un grupo control bajo tratamiento médico. Sin embargo, en un estudio reciente de Witt et al, que es el con mayor validez desde el punto de vista metodológico, ya que es aleatorio-pareado, se llega a la conclusión que la ECP del NST no produce un empeoramiento significativo de la afectividad en comparación con el tratamiento farmacológico. Además, reduce la ansiedad y mejora la calidad de vida.

Un meta-análisis de estudios publicados sobre ECP entre 1996 y 2005 concluye que la proporción de suicidios podría ser elevada (0,3-0,7% de pacientes con ideación suicida o intentos de suicidio y 0,16-0,32% de suicidios consumados), problema que surge alrededor de 2,4 años después de la intervención.

Las complicaciones más frecuentes estuvieron relacionadas con los dispositivos implantados: infecciones y rotura de los electrodos. La complicación psiquiátrica más frecuente fue el delirio post-operatorio, seguido de la depresión y manía o hipomanía. La mortalidad fue baja (0,02%).

En el 10% de los pacientes se produjo un aumento de peso tras la ECP del NST. Otros efectos adversos observados fueron hipofonía, apraxia transitoria de la apertura palpebral, tromboflebitis, hematomas y contusiones cerebrales focales, disartria, desequilibrio, distonía, embolia aérea, crisis epilépticas y diskinesias.

Por último, se observaron otros eventos relacionados con los dispositivos o la estimulación, como dolor local en el lugar del implante del generador de impulsos, recolocación del electrodo por resultados insatisfactorios de la estimulación, pequeñas hemorragias en el trayecto del electrodo, dislocación del generador en el lugar del implante y diskinesias o parestesias reversibles

inducidas por la estimulación.

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas y la mortalidad, en el análisis retrospectivo multicéntrico alemán, sobre 1.183 pacientes intervenidos mediante ECP, se informa de una mortalidad del 0,4% (neumonía, embolia pulmonar, hepatopatía), una morbilidad permanente del 1% y un índice de hemorragias del 2,2%. Ory-Magne et al encontraron más riesgo hemorrágico en los pacientes de mayor edad.

### *Costo-beneficio*

La estimulación bilateral del NST tiene un costo adicional en Estados Unidos de 49.194 dólares por año de vida ajustado por la calidad de ésta (quality-adjusted life year o QALY) en comparación con el mejor tratamiento médico. En un análisis económico realizado en Alemania se concluyó que la ECP del NST resulta rentable a partir del segundo año después de la intervención quirúrgica. Un estudio español, publicado en 2007, concluyó que la ECP del NST supone un gasto adicional de 34.389 euros por QALY, lo que se considera una relación de costo-eficacia aceptable.

### *Consideraciones finales*

La esperanza de vida de los enfermos parkinsonianos ha aumentado de manera progresiva hasta situarse en niveles ligeramente inferiores a los del grupo de población de su misma edad.

Si se realiza una buena selección de los pacientes, por un equipo multidisciplinario con experiencia, la ECP alivia los síntomas de los pacientes y reduce la frecuencia e intensidad de las complicaciones motoras. Además, la ECP aumenta la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria y mejora la calidad de vida, disminuyendo los requerimientos diarios de medicación y sus complicaciones.

La ECP es un procedimiento bien tolerado y ha demostrado ser beneficioso en relación con su costo y efectividad comparado con el mejor tratamiento médico(60, 61).

En este contexto, se debería valorar la ECP frente a la aparición de complicaciones motoras, pero, sin esperar al desarrollo de la incapacidad personal, social y profesional del paciente (12).

La cirugía lesional se mantiene como una opción en lugares donde el costo del estimulador es inaccesible o para pacientes que tienen acceso limitado a un centro de atención especializado.

## Reference List

- Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease] *J.Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(3):175.
- Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):76-84.
- Alim-Louis Benabid, GüntherDeuschl, Anthony E. Lang, Kelly E. Lyons, Ali R. Rezai. Deep brain stimulation for Parkinson's disease *Mov.Disord*. Vol 21. Suppl. 14 (p S168-S170).
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnrcrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkman J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005 Oct;128(Pt 10):2240-9.
- Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *MovDisord*. 2002;17 Suppl 3:S94-101. Review.
- Gilles-Louis Defer, HakanWidner, Rose-Marie Marié, Philippe Rémy, Marc Levivier. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov. Disord* 1999;14 (4) p 572-584.
- GalitKleiner-Fisman, Jan Herzog, David N. Fisman, FilippoTamma, Kelly E. Lyons, Rajesh Pahwa, Anthony E. Lang, GüntherDeuschlSubthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes *Mov.Disrd* 2006; 14, S290-S304.
- Andre Machado, Ali R. Rezai, Brian H. Kopell, Robert E. Gross, Ashwini D. Sharan, and Alim-Louis Benabid. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Surgical Technique and Perioperative Management *Movement Disorders Vol. 21, Suppl. 14, 2006, pp. S247-S258.*
- Anthony E. Lang, and HakanWidner. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Patient Selection and Evaluation *Movement Disorders Vol. 17, Suppl. 3, 2002, pp. S94-S101.*
- Adriana M. Strutt, PhD1, Eugene C. Lai, PhD1,5, Joseph Jankovic, MD3, Farah Atassi,MD1,5, Elizabeth M. Soety, PhD2, Harvey S. Levin ,et al. Five year follow-up of unilateral posteroventralpallidotomy inParkinson's disease. *SurgNeurol*. 2009 May ; 71(5): 551-558.
- Elena Moro, Andres M. Lozano, Pierre Pollak, Yves Agid, StigRehnrcrona, JensVolkman, , et al. Long-Term Results of a Multicenter Study on Subthalamic and Pallidal Stimulation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Vol. 25, No. 5, 2010, pp. 578-586.*
- Gunther Deuschl, Jan Herzog, GalitKleiner-Fisman, Cynthia Kubu, Andres M. Lozano, Kelly E. Lyons ,et al. Deep Brain Stimulation: Postoperative Issues. *Movement Disorders Vol. 21, Suppl. 14, 2006, pp. S219-S237.*
- Marwan I. Hariz, MD, PhD1,2\* StigRehnrcrona, MD, PhD3, Niall P. Quinn, MD1Johannes D. Speelman, MD, PhD4, Carin Wensing5, andthe Multicentre Advanced Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation. Multicenter Study on Deep Brain Stimulation in Parkinson'sDisease: An Independent Assessment of Reported AdverseEvents at 4 Years. *Movement Disorders Vol. 23, No. 3, 2008, pp. 416-421.*

# Trastornos hiperkinéticos: fenomenología y evaluación

## Definición

Distinguimos dos formas de trastornos del movimiento: aquellos que se presentan por una disminución de éstos, llamados hipocinéticos, y lo que se presentan en forma de un aumento del movimiento, llamados hiperkinético. Reconocemos cinco formas de movimientos hiperkinético o diskinesias: temblor, mioclonías, tics, corea y distonias, en otros capítulos se tratará cada uno estos fenómenos por separado.

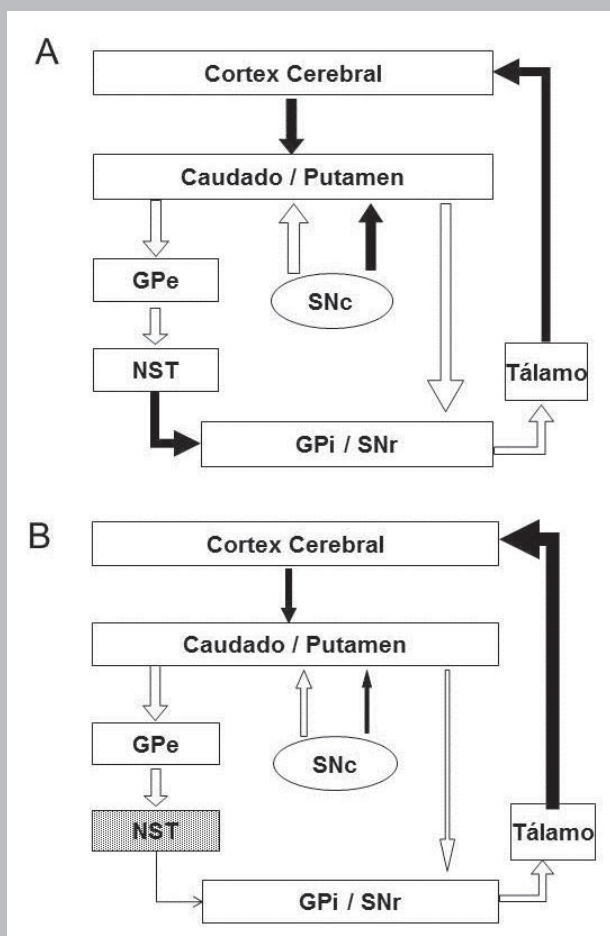
## Fisiopatología

En el modelo normal del circuito motor de los ganglios de la base, la dopamina tiene una acción dual al estimular las neuronas (GABA)/Sustancia P (vía directa) e inhibir las neuronas GABA/encefalina (vía indirecta), manteniendo, así, un balance entre la vía que estimula el movimiento y la vía que inhibe el movimiento (Figura A) ya descrito en los modelos hipocinéticos.

El modelo hiperkinético, explica la hiper-

excitabilidad de la corteza clásicamente desde la lesión del núcleo subtalámico que, cuando es más de un 70%, causa un hemibalismo contralateral, la pérdida de la estimulación del globus pálido interno determina una menor inhibición del tálamo que, a su vez, se libera excitando la corteza (Figura B). Fenómenos coreicos se pueden deber a lesiones estriatales que terminen inhibiendo el núcleo subtalámico. Este modelo no explica trastornos hiperkinéticos como mioclonías, temblor y distonías, como se revisara en los capítulos correspondientes.

Esquema funcional de los ganglios de la base situación normal (A) y de hemibalismo (B) en flechas negras vías estimulatorias y en blanco vías inhibitorias.



*GPe: Globos pálido externo;  
GPI: globos pálido interno;  
SNC: Sustancia nigra compacta;  
SNr: Sustancia nigra reticulada;  
NST: núcleo sub talámico.*

## Clínica

Esta forma de abordar desde el punto de vista fenomenológico, se debe a que suele predominar uno de los síntomas, que es por el cual se distingue la problemática del paciente. Es frecuente que se mezclen los síntomas, sin embargo, predomina uno de ellos. En raras ocasiones se observan casos mixtos que dificultan su clasificación.

Para abordar adecuadamente este tipo de patología, se requiere de la historia clínica, examen físico, examen neurológico, antecedentes personales y familiares, medicamentos y drogas utilizadas. De este modo, se contextualizan los síntomas encontrados. Respecto al síntoma eje, en este caso el movimiento anormal hiperkinético, será importante determinar la forma de inicio, su evolución, por ejemplo, lateralidad y su difusión en el tiempo, descripción de síntomas asociados y sensibilidad a fármacos, entre otros.

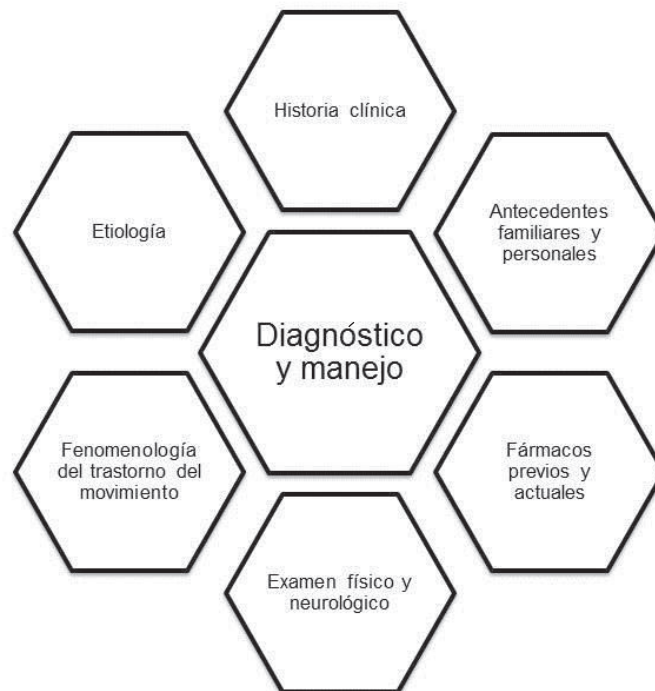
En el análisis del movimiento, su inspección tendrá que abordar el tipo de movimiento encontrado, sin embargo, existen dificultades diagnósticas

trastornos del movimiento pero, en términos generales, cumplirán con la pauta señalada.

Los elementos antes enunciados permiten hacer un planteamiento etiológico y, en este sentido, se encuentran los siguientes cuadros:

### **Fisiológicos:**

existe un grupo de movimientos que puede ser encontrados en todas las personas y no constituyen patología si se presentan en contextos determinados y que se analizarán más adelante. Por ejemplo, temblor fisiológico, mioclonías del dormir, entre otros.



---

**Primarios o idiopático:**

en los que predomina un síntoma (por ejemplo, temblor) sin que existan otros síntomas neurológicos asociados. Generalmente, no existen lesiones estructurales cerebrales evidentes.

**Secundarios:**

son aquellos debido a causas conocidas como, por ejemplo, traumas craneales, lesiones perinatales, fármacos, intoxicaciones, infecciones, etc. Suelen estar asociadas a lesiones cerebrales evidentes. La relación causal puede ser tardía en su aparición y, en este sentido hay que mencionar las diskinesias tardías, y la parálisis cerebral. En la mayoría de los casos, la injuria está relacionada a la aparición de trastornos movimiento y suele no progresar.

**Heredó degenerativas:**

este término se refiere a aquellas enfermedades neurológicas, ya sea hereditarias o esporádicas, que evolucionan en forma degenerativa, progresando en su compromiso del sistema nervioso central y que, en consecuencia, empeoran los síntomas neurológicos. Afortunadamente representan una parte menor de los cuadros.

**Psicogénico:**

acá se agrupan «síntomas físicos que sugieren una alteración física en los que no existen hallazgos orgánicos demostrables o mecanismos fisiológicos conocidos, y en los que hay pruebas positivas o presunciones firmes que los síntomas se encuentran ligados a factores o conflictos psicológicos»

---

**Reference List**

- (1) den Dunnen WF. Neuropathological diagnostic considerations in hyperkinetic movement disorders. *Front Neurol* 2013;4:7.
- (2) Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009 Sep;8(9):844-56.
- (3) Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, Hallett M, Lang AE, Mink JW, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord* 2010 Aug 15;25(11):1538-49.
- (4) Reich SG. Pearls: hyperkinetic movement disorders. *Semin Neurol* 2010 Feb;30(1):15-22.

# Mioclónicas

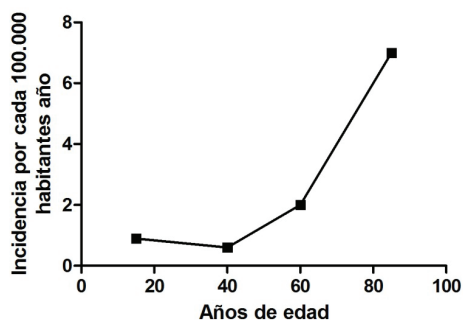
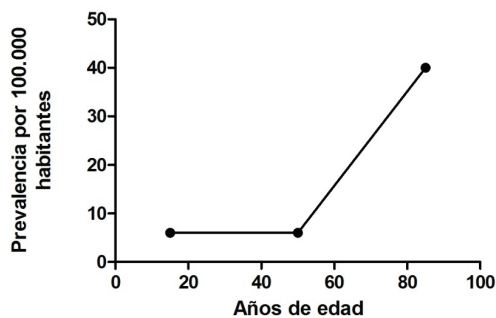
## Definición

Se entiende por mioclónicas a los movimientos involuntarios, súbitos, bruscos y breves. Son similares a las sacudidas producidas por contracciones musculares involuntarias o por inhibición, que se originan en el sistema nervioso central o en el sistema nervioso periférico, y que generan una inhibición de la actividad muscular (negativos) o una activación (positivos). La duración de la actividad muscular es de 10 a 50 ms y no supera los 100 ms. A modo de referencia, considerar que los movimientos voluntarios no superan los 50 ms, según lo definido por el Dr Stanley Fahn.

## Epidemiología

Su incidencia es 1,3 casos por 100.000 habitantes al año, llegando a una prevalencia de 8,6 casos por 100.000 habitantes. Existen pocos estudios epidemiológicos al respecto, no obstante, se encuentran dos referencias de interés: Olmsted County, Minnesota 1976-1990 y Mayo Clin Proc 1999; 74:565-569.

Al revisar los gráficos, se observa que aproximadamente el 70% corresponde a cuadros secundarios y sólo un 30% a cuadros de origen idiopático, epilepsia mioclónica juvenil y mioclónicas esenciales.



## Clasificación

Las mioclónicas se clasifican según:

- Segmento corporal afectado
- Factor desencadenante
- Fisiopatología
- Etiología

Las dos primeras clasificaciones son clínicas y no permiten un abordaje desde el examen físico, orientando la práctica clínica respecto del origen de los mioclonus. La fisiopatología es una clasificación ampliamente utilizada, ya que orienta sobre el origen del trastorno. Además, presenta una excelente correlación con la clínica y permite, mediante herramientas neurofisiológicas, determinar la topografía.

## Según fisiopatología:

Se pueden ordenar según el lugar de origen del impulso nervioso que origina la mioclonía:

- CORTICALES
- SUBCORTICALES
- TRONCALES
- MEDULARES

Si el impulso eléctrico que origina la mioclonía nace de la corteza, se denomina mioclonus cortical; por propagación subcortical de estímulos corticales mioclonus subcortical, del tronco cerebral o de la médula espinal.

Podemos distinguir dos formas de mioclónicas: las positivas, que se originan por un impulso que se traduce en un movimiento mioclónico, y las mioclónicas negativas o asterixis, que se caracterizan por pérdida súbita del tono

muscular y, en general, se observan en las manos extendidas en hiperextensión. Los asterixis bilateral, usualmente, se deben a encefalopatía tóxica-metabólica como la enfermedad pulmonar crónica, falla hepática, encefalopatía urémica, desequilibrio hidroelectrolítico y tóxico o por medicamento, como la difenilhidantoina. Asterixis unilateral se puede ver en lesiones cerebrales focales.

La presentación clínica varía en relación a su origen:

**Mioclonus cortical:** usualmente involucra la mano distal o, con menor frecuencia, el pie. En general, es sensible a estímulos y puede ser rítmico o arrítmico.

**Mioclonus talámico:** no es muy frecuente, es común que afecte la mano en forma de asterixis.

**Mioclonus reflejo reticular:** es severo. Provoca sacudidas flexoras generalizadas de extremidades superiores e inferiores proximales y de tronco. Es usual que sea arrítmico y puede ser sensible a estímulos.

**Mioclonus segmentario espinal:** es habitual que involucre uno o dos segmentos medulares cervicales o torácicos adyacentes. En general, es rítmico y puede ser sensible a estímulos.

**Mioclonus propioespinal:** es extraño. A menudo involucra la médula torácica y se caracteriza por un visible retraso entre las sacudidas estimuladas por reflejos. Corticales en el lóbulo parietal contralateral o en la cápsula interna.

**Según segmento corporal afectado:**

- GENERALIZADAS O MULTIFOCALES
- SEGMENTARIAS
- FOCALES

En el mioclonus multifocal, las sacudidas musculares ocurren de manera asincrónica e independiente en diferentes partes del cuerpo. Por el contrario, en el mioclonus generalizado, gran parte del cuerpo se afecta en cada sacudida muscular. El origen fisiológico de este tipo de mioclonias puede ser cortical, reticular o una combinación de ambos. Los dos tipos de mioclonias pueden ocurrir en el mismo paciente y tener una base etiológica idéntica.

Según factor desencadenante:

- Mioclonias reflejas a estímulos
  - Somestésicos
  - Auditivos
  - Visuales

Mioclonias de acción: ocurre durante la actividad muscular voluntaria o al mantener una postura.

- Mioclonias espontáneas
- Mioclonias negativas
  - Asterixis: son un silencio de descarga de EMG por 50 a 200 ms, produciendo una pérdida de la actividad antigravitacional y del control postural.

Tipo	EEG	EMG	Promediación retrógrada EEG	PESS	Respuesta refleja
Cortical	Descargas epileptiformes y ondas lentas	<75 ms	Variable aparición de onda previa sacudida 10 a 40 ms	Potenciales gigantes comúnmente	Reflejo C +/-
Córtico subcortical	Espiga generalizada y ondas	<100 ms	Relación cerrada	Potenciales gigantes posibles	Reflejo C +/-
Sucortical-supraespinal	Ocasionalmente alterado	Variable	No se correlaciona	Normal	Ocasionalmente respuesta refleja al sonido
Espinal	Normal	>100 cierta ritmicidad	No se correlaciona	Normal	Variable
Periférico	Normal	Duración variable	No se correlaciona	Normal	Normal



- Lapsos posturales: consisten en silencio EMG prolongado de 200 a 500 ms, en músculos proximales de extremidades inferiores y axiales.
- Mioclonias rítmicas
  - Espontáneas, focales o segmentarias. Tiene una frecuencia de 1 a 4 hz. Persiste durante el sueño.

Según etiología:

- FISIOLÓGICAS
  - Hipo
  - Inducidas por el ejercicio
  - Relacionadas con la fatiga
  - Relacionadas con la ansiedad
  - Mioclonus del sueño
  - Mioclonus del sueño del recién nacido
- ESENCIALES
  - Hereditarias
  - Esporádicas
  - Epilépticas:
    - Enfermedad de Unverricht-Lundborg
    - Epilepsia mioclónica de la infancia
    - Epilepsia mioclónica benigna familiar
- SINTOMÁTICAS
  - Corea de Huntington
  - Enfermedades cerebelosas
  - Atrofas multisistémicas
  - Enfermedades mitocondriales
  - Enfermedades de depósito
  - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
  - Enfermedad de Alzheimer
  - Encefalopatías tóxicas y metabólicas
  - Encefalopatía anóxica
  - Drogas

## Diagnóstico diferencial

En ocasiones, por su naturaleza, existe gran dificultad para realizar una diferenciación clínica de los diversos tipos de movimientos normales. El mioclonus se puede confundir con los siguientes trastornos del movimiento:

- Temblor
- Tics
- Corea

En la clínica, el temblor se reconoce por su ritmo regular, sin embargo, las variaciones en la amplitud de éste vuelven confusa su identificación y será la evaluación neurofisiológica la que permita hacer la diferenciación. En el caso de los tics, nos darán la clave las características agregadas como el control motor voluntario, por lo menos por un tiempo, y la sensación de urgimiento. Los movimientos coreicos, por su parte, suelen ser más sinuosos, sin embargo, en ocasiones, se presentan en forma súbita dificultando el diagnóstico diferencial.

## Evaluación clínica y neurofisiología

Es fundamental una buena historia clínica que defina el modo de inicio. Debe indicar la presencia de otros síntomas o signos neurológicos, historia de convulsiones, exposición a medicamentos, drogas o tóxicos, cuadros médicos actuales y su tratamiento (especialmente antibióticos, ej quinolonas) y la historia familiar. Además, una revisión cuidadosa de todos los medicamentos, permanentes o según necesidad y la confirmación independiente de ingesta de alcohol previa a hospitalización (para descartar privación de alcohol).

## Examen neurológico

En el examen neurológico, general y específico de las mioclónicas, se debe definir la distribución focal, segmentario, multifocal o generalizada, perfil temporal de presentación continua, intermitente, rítmico o irregular, presentación clínica de la mioclonia espontánea, acción, reflejo.

Estudio de rutina para el paciente hospitalizado que presenta mioclonus:

- Toxicología y estudio de drogas en sangre y orina.
- Estudios de laboratorio de rutina:

hemograma, perfil bioquímico, amonemia, función hepática, función tiroidea, electrolitos.

- EEG
- Imágenes: TC en emergencia, RNM en casos no urgentes.
- Punción lumbar cuando se sospecha infección.

Evaluar neurofisiología cuando está disponible para ayudar a localizar el origen del mioclonus.

Estudios neurofisiológicos que ayudan al diagnóstico y localización.

**Electroencefalograma:** disponible de manera rutinaria, permite la confirmación y diagnóstico de crisis epilépticas siendo de utilidad para guiar el tratamiento basado en fenotipo de crisis. Además, se pueden detectar patrones específicos que pueden guiar al diagnóstico como descargas sincrónicas periódicas (ECJ), descargas epileptiformes periódicas generalizadas (DEPG) y determinar el ritmo basal.

**EMG:** disponible rutinariamente y muy útil para definir la duración de las sacudidas (mioclonus es típicamente <100 ms). Se utiliza para diferenciar mioclonus periférico de fasciculaciones, miokimias, descargas de unidad motora continuas. También puede definir el compromiso de músculos diferentes en mioclonus periférico.

**Potenciales evocados:** fácilmente disponible, se pueden detectar PESS gigantes y mejoría del reflejo C en los mioclonus corticales. Es una guía para la eficacia del tratamiento (disminución en PESS con el tratamiento del mioclonus cortical).

**EEG-EMG de promediación retrógrada:** son estudios especializados disponibles solamente en centros médicos académicos. Es la herramienta más útil para confirmar el tiempo de bloqueo entre las sacudidas mioclónicas y la señal EEG. Puede diferenciar mioclonus cortical de subcortical, sin embargo, no puede diferenciar los tipos de mioclonus subcorticales.

## Clínica

### **Mioclonus fisiológicos**

Los mioclonus fisiológicos ocurren en personas sanas y no están asociados a enfermedades. El examen físico y neurológico es normal. Los cuadros más frecuentes corresponden a las mioclonias del sueño, por ansiedad o por hipo, donde la amplitud de las sacudidas es muy variable

de un individuo a otro. Los mioclonus del sueño aparecen en el período donde una persona se está quedando dormida, o bien, en la transición entre un tipo de sueño y otro. Éstos son conocidos como sacudidas del sueño. En ocasiones, el hipo o singulto puede tener significado patológico, situación en que suele ser crónico.

### **Mioclonus esencial**

En 1881, Friedreich describió a un hombre de 50 años con una historia de 5 años de sacudidas multifocales de todos los músculos del cuerpo, excepto la cara. Las sacudidas ocurrían entre 10 y 50 veces por minuto y eran tan leves que no producían movimientos en las articulaciones. Estaban presentes durante el reposo, disminuían con los movimientos o podían ser inducidas por estimulación táctil. Friedreich llamó a este trastorno paramioclonus múltiple, haciendo notar la naturaleza simétrica y multifocal de estas rápidas sacudidas musculares.

Este caso de mioclonus, descrito por Friedreich, se conoce en la actualidad como un ejemplo de mioclonus esencial. Este término puede ser usado para describir a los pacientes en quienes su única anomalía neurológica es el mioclonus. Esta enfermedad puede ser esporádica, sin embargo, hay casos familiares descritos que siguen un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable, incidencia similar en hombres y mujeres, inicio en la primera o segunda década de la vida y un curso benigno con vida normal. El EEG y otras pruebas de laboratorio son normales.

El mioclonus esencial puede ser generalizado o multifocal. La amplitud de las mioclonias varía, en algunos casos, como los descritos por Friedreich, en los que las sacudidas son tan pequeñas que la incapacidad que producen es mínima. Las sacudidas se pueden presentar durante el reposo y mejorar o empeorar con la acción.

### **Mioclonias epilépticas**

**Epilepsia mioclónica progresiva (EMP):** es un término genérico que se usa en la combinación de mioclonus, epilepsia y disfunción neurológica progresiva y que incluyen diversas etiologías. En este punto corresponde analizar:

- Enfermedad de Unverricht-Lundborg
- Enfermedad de Lafora
- Lipofuccinosis ceroides neuronal

- Enfermedades mitocondriales
- Sialidosis

EMP del tipo Unverricht-Lundborg: descrita por primera vez por Unverricht en 1891 y luego por Lundborg en 1903. Es un trastorno autosómico recesivo el cual se presenta entre los 6 y 12 años con crisis generalizadas y mioclonias multifocales de acción y estímulo-sensibles. Por lo general, también se observa disfunción cerebelosa y deterioro intelectual progresivo. En el EEG es frecuente encontrar paroxismos punta-onda generalizadas con marcada fotosensibilidad. La muerte ocurre usualmente alrededor de los 24 años. En la autopsia se ha descrito pérdida de las células de Purkinje en forma aislada, así como mayor compromiso difuso del cerebelo y el sistema extrapiramidal. El defecto genético se encontró en el cromosoma 21q22.

El mioclonus infantil ocurre a menudo en conjunto con epilepsia. Los síndromes en los cuales las mioclonias son la principal característica, conocida como “epilepsia mioclónica verdadera”, se divide en aquella que ocurre en la lactancia y preescolares, como la epilepsia mioclónica sintomática (que tiene como causas las descritas en la sección anterior) y la epilepsia mioclónica criptogénica, la que aparece en la edad escolar y en la adolescencia, que comprende las mioclonias con ausencias y la epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de Janz.

Hay otros síndromes en los que predominan las crisis generalizadas, tales como los espasmos infantiles o síndrome de West (de inicio entre los 4 y 9 meses); la encefalopatía mioclónica temprana (de inicio antes de los 3 meses y que a menudo evoluciona hacia espasmos infantiles) y el síndrome de Lennox-Gastaut.

Es importante distinguir los espasmos infantiles de la epilepsia mioclónica benigna de la infancia. Esta última comienza entre los 3 a 8 meses de edad y se caracteriza por espasmos en flexión repetitivos, sin anormalidades en el EEG ni deterioro mental, con un curso benigno y autolimitado.

**Mioclonias sintomáticas Enfermedades mitocondriales:** se pueden presentar con epilepsia mioclónica y fibras rasgadas rojas (ragged red fibers) en muestras de biopsia de músculo (MERFF). La herencia puede ser autosómica dominante o materna. Otras manifestaciones clínicas incluyen demencia,

sordera, retinitis pigmentosa, atrofia óptica, miopatía, baja estatura y acidosis láctica (ref). Los hallazgos post-mortem en MERFF muestran degeneración de los sistemas dentatorúbico y pálido-luisiano, sustancia negra, corteza cerebral, oliva inferior, locus ceruleus, núcleos cerebelosos, tegmentum pontino y médula espinal.

**Enfermedades de depósito:** se pueden presentar como EMP. La más frecuente es la enfermedad de cuerpos de Lafora, seguida de las lipidosis, tales como la gangliosidosis GM2 enfermedad de Tay-Sachs, lipofuccinosis ceroides, enfermedad de Batten y Kuf y la sialidosis síndrome mancha roja cereza-mioclonus. Todas estas entidades cursan con demencia, mioclonus y crisis.

**Síndrome de Ramsay-Hunt:** en 1921, Ramsay-Hunt describió seis casos de un síndrome al cual llamó “dissynergia cerebellaris mioclónica”, que se caracterizaba por mioclonias, epilepsia y disfunción cerebelosa (dyssynergia). En la actualidad, el síndrome de Ramsay-Hunt se utiliza para referirse a la combinación de mioclonias de acción y ataxia progresiva con crisis poco frecuentes del tipo gran mal, sin o con muy leve deterioro intelectual. Si bien, en muchos pacientes con este síndrome se consigue llegar a la causa etiológica, otro grupo de éstos queda sin diagnóstico.

**Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatía espongiiforme subaguda):** presenta de manera precoz mioclonias. Estas pueden ser producidas por estímulos externos, tales como ruidos o ser espontáneas, rítmicas y asociadas a patrones periódicos en el EEG.

**Enfermedad de Alzheimer:** también se pueden presentar mioclonias aunque, en general, se manifiestan en su fase final. Los mioclonus en esta entidad, son multifocales y espontáneos, y raramente pueden ser inducidos por la acción y los estímulos.

**Encefalopatías virales:** una variedad de virus y síndromes post-virales producen mioclonias. La encefalitis por Herpes simplex es uno de los ejemplos más comunes.

**Panencefalitis esclerosante subaguda:** se caracteriza por presentar movimientos periódicos lentos, a menudo llamados mioclonias, a pesar de que su duración oscila alrededor de un segundo.

**Encefalopatías tóxicas y metabólicas:** entre las sustancias tóxicas productoras de mioclonias

se conocen: bismuto, metilbromuro, metales pesados, inhalación de vapor de gasolina y aceite de cocina tóxico. En general, estas mioclonías son provocadas por estímulos externos auditivos o somestésicos y son agravadas por la acción.

**Trastornos metabólicos:** ciertos trastornos metabólicos tales como insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hiponatremia, hipoglicemia e hiperglicemia sin cetoacidosis, pueden producir mioclonías multifocales y espontáneas, generalmente agravadas por la acción.

**Drogas:** una gran variedad de drogas pueden inducir mioclonías multifocales espontáneas y de acción. Entre éstas se encuentran los antidepresivos, agentes anestésicos, anticonvulsivantes (incluyendo ácido valproico, carbamacepina y difenilhidantoina), retiro de benzodiacepinas, levodopa, litio e inhibidores de la mono amino oxidasa.

### Listado de medicamentos que inducen mioclonías:

- Medicación de uso psiquiátrico
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Inhibidores de la recaptación de serotonina
  - Inhibidores de la mono amino oxidasa
  - Litio
- Antibióticos
- Opiáceos
- Anticonvulsivantes
- Anestésicos
- Medio de contraste
- Medicación de uso cardiológico
- Bloqueadores del calcio
  - Antiarrítmicos
- Supresión de drogas
- Otros

**Encefalopatías físicas:** se describen traumas, golpes de calor, shock eléctrico, daño por descompresión e hipoxia, entre otros. Se ha puesto mucha atención en las mioclonías posthipóxicas o síndrome de Lance-Adams, desde que se demostró que éstas podían mejorar

en forma dramática con 5-hidroxitriptófano. Este síndrome fue descrito por primera vez por Lance y Adams, en 1963, quienes observaron mioclonías de acción posterior a períodos de hipoxia asociados además con ataxia cerebelosa, lapsos posturales, trastornos de la marcha y crisis tónico-clónicas generalizadas. Se desconoce el lugar responsable de la lesión en el cerebro.

### Tratamiento

La estrategia ideal para el tratamiento del mioclonos es, sin duda, tratar la enfermedad subyacente. Algunas causas de mioclonos pueden invertirse parcial o totalmente, tal como la encefalopatía metabólica adquirida, la eliminación de un medicamento o toxina, o una lesión extirpable. Sin embargo, en la mayoría de los casos de mioclonos, el tratamiento de la enfermedad de base, por lo general, no es posible o eficaz, y se debe realizar un tratamiento sintomático.

Un enfoque para el tratamiento sintomático se estructura desde su clasificación neurofisiológica porque los medicamentos que pueden funcionar bien, en un caso, no actúa en otro o incluso puede empeorar. Múltiples fármacos y de diferente naturaleza se han utilizado, entre los que se pueden señalar: ácido valproico, clonazepam, triptófano, fenobarbital, acetazolamida, piracetam, zonisamida, levetiracetam, oxibato de sodio en forma de monoterapia o asociados con efectividad variable. Se enuncian algunos de ellos:

#### **Origen cortical**

El tratamiento farmacológico se dirige principalmente a aumentar procesos inhibitorios en la corteza sensoriomotora. Levetiracetam y piracetam, valproato de sodio y clonazepam son los cuatro agentes más efectivos utilizados. En algunas ocasiones se deben utilizar en forma combinada.

#### **Piracetam**

Derivado de pirrolidona, nootrópico. Sin afinidad por receptores de neurotransmisores conocidos. Efecto antimioclónico; sin efecto antiepiléptico. Toxicidad o efectos laterales muy bajos. Su rango de dosis es de 7-24 mg por día.

#### **Levetiracetam**

Este medicamento está aceptado para el tratamiento de epilepsia y está íntimamente relacionado con el nootrópico piracetam, es efectivo en el mioclonus cortical. Presenta facilidad para dosificar y tolerabilidad en epilepsia, lo cual, sugiere una similar tolerabilidad en

pacientes mioclónicos. Tiene alta afinidad con el receptor de SV2A, ampliamente expresado en el cerebro. No se metaboliza, no se une a proteínas, no tiene interacciones con drogas y es excretado en la orina. Rango: 1,000 a 3,000 mg/día para epilepsia.

**Ácido valproico**

Es un antiepiléptico que puede provocar efectos adversos como náuseas, cefalea, temblor, falla hepática, pancreatitis, trombocitopenia. Rango de dosis 10–15mg/kg/día.

**Clonazepam**

En general, se requiere de grandes dosis, llegando a 15 mg/día, pero, se debe introducir lentamente, debido a la aparición de efectos adversos como somnolencia y ataxia. La suspensión abrupta suele causar síndrome de abstinencia, convulsiones y aumento de las mioclonias. Algunos pacientes desarrollan tolerancia con el paso de los meses.

**Oxibato de sodio**

Agente listado 3, aprobado en EE.UU. para el tratamiento de cataplexia en narcolepsia. Se ha usado sólo en estudios clínicos. Ha demostrado efectividad en estudios europeos para el tratamiento de privación alcohólica y mantención de abstinencia. Existe evidencia preliminar de estudios abiertos para la eficacia en distonía-mioclonus, mioclonus posthipóxico y epilepsia mioclónica progresiva. Se han observado efectos colaterales mayores como sedación dosis-dependiente, ataxia.

**Origen cortical y sub cortical**

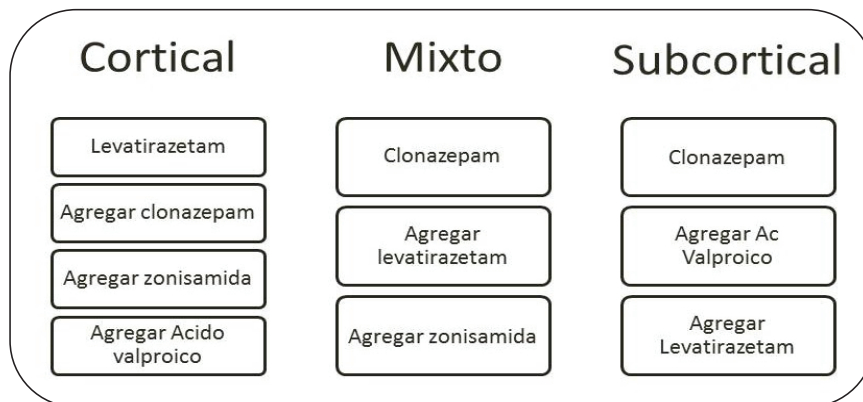
Las epilepsias mioclónicas generalizadas primarias caen bajo esta clasificación. El ácido valproico es una de las principales drogas y de elección para estos trastornos, ya que existe buena evidencia de su eficacia sobre la epilepsia mioclónica juvenil. Resultados menos espectaculares se pueden encontrar en las otras formas de epilepsia juvenil. Pueden ser utilizados: lamotrigina, etosuximida, zonisamida, clonazepam asociado o no ácido valproico. La polifarmacia también puede ser útil.

**Origen segmentario o periférico**

Estos cuadros son difíciles de tratar, ya que existe una gran lista de medicamentos con éxito anecdótico que incluye clonazepam, carbamazepina, lioresal, anticolinérgicos, ácido tetrabenazina, ácido valproico, fenitoína, lamotrigina, sumatriptán o piracetam.

Por otro lado, las inyecciones de toxina botulínica han sido una alternativa para el manejo de cuadros focales.

**Algoritmo terapéutico**



## **Reference List**

- (1) Bauer G. [Myoclonus: Features, pathophysiology and clinical importance]. *Wien Med Wochenschr* 1974 Oct 5;124(40):577-81.
- (2) Chang VC, Frucht SJ. Myoclonus. *Curr Treat Options Neurol* 2008 May;10(3):222-9.
- (3) Gerschlagel W, Brown P. Myoclonus. *Curr Opin Neurol* 2009 Aug;22(4):414-8.
- (4) Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 2009 Mar 15;24(4):479-89.
- (5) Lozsadi D. Myoclonus: a pragmatic approach. *Pract Neurol* 2012 Aug;12(4):215-24.
- (6) Raymond D, Ozelius L. *Myoclonus-Dystonia*. 1993.

# Coreas

## Definición

Corea es una palabra griega que significa danza. En este caso, los movimientos son involuntarios, breves, espasmódicos, semejantes a un baile, los cuales se inician en una parte del cuerpo y pasan a la otra de modo brusco e inesperado. A menudo se manifiestan de forma continua, afectando cara, tronco y extremidades. Suele presentarse junto a atetosis, conformando los movimientos coreatetóticos.

Atetosis en griego significa cambiante. Este nombre se le da por la incapacidad, de una persona, para sostener los dedos de manos y pies en una sola posición, lo cual, da paso a un flujo continuo de movimientos lentos con posturas retorcidas y alternantes distales de las extremidades.

Si la corea se presenta sólo en un lado del cuerpo se denomina hemicorea; si se muestra en la musculatura proximal de gran amplitud y naturaleza agitante, se le llama hemibalismo.

## Causas

La corea y la atetosis no son enfermedades, sino síntomas que pueden ser consecuencia de distintas afecciones. Las personas con corea y atetosis presentan anomalías en los ganglios basales del cerebro. Éstos intervienen en la precisión y uniformidad de los movimientos que se inician después de recibir las órdenes corticales del cerebro. En la mayoría de las formas de corea, se produce la disfunción debido a un exceso del neurotransmisor dopamina en los ganglios basales. La corea puede empeorar a causa de fármacos o enfermedades que alteren los valores de dopamina o que modifiquen la capacidad del cerebro para reconocerla.

La forma de corea más común de la infancia es la corea de Sydenham, mientras que la mayoría de los casos en adultos corresponden a enfermedad de Huntington y corea inducida por drogas.

## Clasificación de las coreas

- **Hereditaria**

- Corea de Huntington
- Corea benigna familiar
- Corea acantocitosis
- Enfermedad de Wilson
- Degeneraciones espinocerebelosas

- **Metabólicas**

- Hipernatremia
- Hiponatremia
- Hipocalcemia

- Hipoglicemia

- Hiperглиcemia

- Hipomagnesemia

- Encefalopatía portal

- Encefalopatía renal

- Hipertiroidismo

- Hipoparatiroidismo

- **Infecioso e inmunológicos**

- Corea de Sydenham

- Encefalitis virales

- Abscesos

- Sarcoidosis

- Esclerosis múltiple

- Lupus eritematoso sistémico

- Síndrome de Behcet

- **Enfermedad cerebrovascular**

- Accidente cerebrovascular

- Malformaciones arteriovenosas

- Policitemia vera

- **Causas estructurales**

- Postraumático

- Tumores

- **Inducidos por drogas**

## Evaluación

El enfoque clínico para el paciente con corea comienza con una evaluación detallada de la historia y el examen, con especial atención a los antecedentes familiares y la historia de medicación. La historia familiar debe incluir una cuidadosa inspección de sus miembros, mortalidad precoz y diagnósticos sospechosos, inclusive un examen de fotografías o videos de la familia si están disponibles.

La evaluación mediante exámenes de sangre de rutina se debe orientar a la búsqueda de anomalías metabólicas, tales como hipo o hiperglicemia o alteraciones electrolíticas. Los estudios de la tiroides son útiles para el diagnóstico de corea hipertiroidea. La velocidad de sedimentación, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípidos pueden ayudar a diagnosticar lupus eritematoso sistémico y otras enfermedad autoinmunes. Otros títulos de antiestreptolisina O, anti-ADN-asa B, estreptozima y cultivo de garganta serán de utilidad en el diagnóstico de la corea de Sydenham. Cuando la corea aparece de forma aguda o se limita a un lado del cuerpo, es perentorio la realización de un estudio de neuroimagen.

Los estudios genéticos, incluyendo la prueba directa de genes de la enfermedad de Huntington, deben guiarse por la historia familiar y el fenotipo:

- Historia, examen físico
- Historia familiar detallada

- Historia de medicamentos detallada
- Estudio sanguíneo de rutina
- Estudios tiroideos, velocidad de sedimentación, ANA, anticuerpos antifosfolípidos, títulos antiestreptolisina
- RNM en inicio agudo, hemicorea
- Estudios genéticos enfermedad de Huntington

## Enfermedad de Huntington

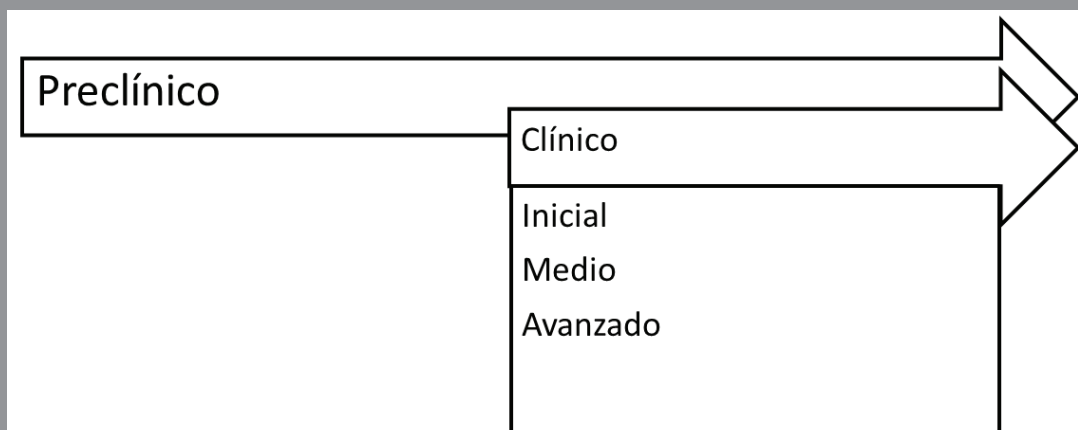
Es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central, autosómica dominante, que se caracteriza por presentar movimientos anormales, de preferencia, corea que se asocia a deterioro cognitivo progresivo y finalmente muerte.

### Epidemiología:

Se presenta en forma difusa en el mundo, con una prevalencia de 5 a 10 casos cada 100.000 habitantes. Existen algunos países, como Japón, donde se observa una prevalencia menor (0.125 casos por 100.000 habitantes) y otros en la cual es mucho mayor, como en Lago Maracaibo de Venezuela (100 por 100.000 habitantes). La realidad de Chile es desconocida pero es probable que su prevalencia sea baja.

### Clínica:

Se puede definir una etapa pre-sintomática donde los factores psicológicos son relevantes y se manifiesta ansiedad por el futuro, incertidumbre acerca si es portador o no de la enfermedad y, muchas veces, se suma la sobrecarga del cuidado de parientes afectados. Los pacientes que tienen la certeza de la carga genética, pero que aún no han manifestado los síntomas, sufren gran incertidumbre de cuándo se iniciará la enfermedad, lo cual, puede exacerbar un ánimo ansioso y constituirse en cuadros depresivos.





En la etapa inicial de la enfermedad, la cual se confunde con el período pre-sintomático, aparecen trastornos conductuales antes que aparezcan los trastornos motores. Esta enfermedad suele iniciarse a una edad media entre los 35 y 40 años aunque, también, puede aparecer en la infancia o en la tercera edad. Su inicio es insidioso y se presenta con uno de los tres grandes grupos de síntomas:

1. Movimientos anormales
2. Trastornos conductuales
3. Deterioro cognitivo

Las formas de presentación son variables de un individuo a otro e incluso dentro de una misma familia. El cuadro es progresivo, el cual lleva a la invalidez por pérdida de la deambulación y muerte por disfagia en el transcurso de 15 a 20 años.

Los movimientos anormales pueden ser difusos, multifocales y, en ocasiones, focales. El corea es la presentación más común, sin embargo, se pueden manifestar disfonías, atetosis, parkinsonismo, alteraciones de la mirada, mioclonias.

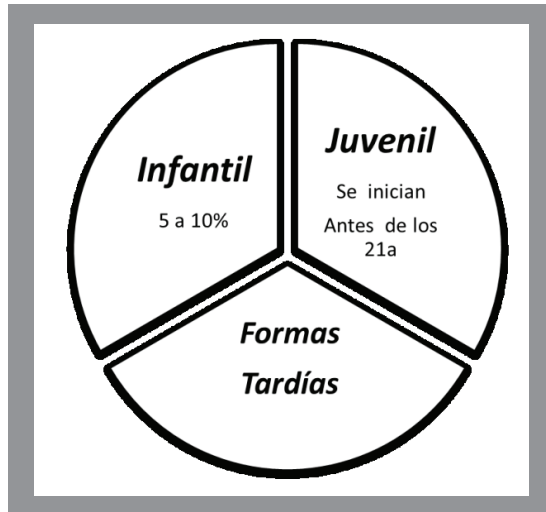
En general, al inicio predominan los trastornos de tipo hiperkinético y con la evolución aumenta el parkinsonismo. Existen variantes clínicas en su presentación como el inicio en la infancia con parkinsonismo y convulsiones tónico clónicas generalizadas conocida como Variant Westphal.

Los trastornos conductuales son variados:

- Depresión: 30% a 50%
- Esquizofrenia: 5% a 10%
- Distimias: 5%
- Desórdenes de la personalidad antisocial: 5%
- Alcoholismo: 15 %

Pre motor	Motor	Cognitivo
Depresión 30 a 40%	Corea, impersistencia Motora	Demencia: puede presentarse etapa pre motora
Pérdida de peso	Distonía	Disfunción disejecutiva
Apatía	Mioclonus	Pierden la capacidad de distinguir qué es relevante y qué puede ser ignorado
Conducta o ideación suicida (también en portadores del gen en estadio pre-sintomático)	Ataxia	
Irritabilidad, puede ser el primer síntoma	Parkinsonismo	Pierden la flexibilidad de la mente
Psicosis, aunque es más frecuente en etapas tardías, 6 a 11% Ideas delirantes y alucinaciones	Signos cerebelosos Dismetría	Alteración de memoria Registro Preservan mayor memoria semántica
Hipersexualidad	Tics	

En cuanto a la edad de inicio podemos distinguir tres formas de presentación: una infantil, que no representa más del 10% de los casos; la forma juvenil, que se muestra antes de los 21 años; y la forma tardía, que es más frecuente.



En cuanto a los estadios de la enfermedad inicial, medio y avanzado podemos definir:

I.- En esta etapa se expresan preferentemente los trastornos conductuales, el corea en forma inicial y aparece el deterioro cognitivo manifestado en trastornos de funciones ejecutivas. Se genera una sobrecarga para la familia sobre todo en el área psicológica y, en especial, relacionada con los trastornos conductuales. Es muy poco frecuente que sobrevenga la muerte a menos que sea a causa de un suicidio.

II.- Se generalizan los trastornos motores, impactando intensamente sobre las actividades de la vida diaria. Ello, redundando en la sobrecarga psicológica y física para los cuidadores y para la familia. Pueden aparecer episodios de muerte debido a diversas causas asociadas a los trastornos motores como, por ejemplo, la trombosis venosa profunda con subsecuente tromboembolismo pulmonar. De manera eventual pueden aparecer casos de suicidio.

III.- En esta etapa, el paciente es completamente dependiente y presenta un compromiso motor y cognitivo severo. Permanece todo el tiempo en cama y es frecuente la muerte asociada a la inmovilidad o complicaciones como cuadros infecciosos de tipo respiratorio, escaras, entre otros.

**Genética:**

Es una enfermedad autonómica dominante ligada al cromosoma 4 situado en el gen IT-15, que se localiza en 4p16.3. A nivel molecular, existe una mutación genética en el trinucleótido de DNA citosina-adenosina-guanosina (CAG) que se repite en la región que codifica una proteína llamada huntingtina. En todos los pacientes con enfermedad de Huntington se repite al menos 37 veces el CAG.

REPETICIONES	FENOTIPOS
Menos de 27	Normal
27 a 35	Pre mutación
36 A 39	Penetrancia incompleta
40 o más	Altamente penetrante

La función de la huntingtina se desconoce. La variabilidad en la replicación provee una explicación para el amplio espectro clínico de la enfermedad, existiendo una relación inversa entre el número de repeticiones y la edad de inicio de la enfermedad. Se pueden distinguir diferentes enfermedades que presentan un fenotipo similar al corea de Huntington. En su gran mayoría corresponden a la expansión de Tri nucleótidos a nivel del cromosoma cuatro, sin embargo, cerca de 1% no presentarán esta mutación encontrándose otras variantes genéticas:

- HDL 1: 20p locus (convulsiones, rigidez > corea).
- HDL 2: 16q locus, 44-57 CTG/CAG, mutación junctofilina 3, más frecuente en descendientes africanos.
- HDL 3: 4p 15.3 autosómica recesiva (Saudi, comienza a los 3-4 años, convulsiones, signos piramidales y extra-piramidales, curso rápido).
- HDL 4: gen no identificado, autosómica dominante (corea-acantocitosis con inclusiones neuronales de poliglutamina).

También hay que considerar un grupo de enfermedades en que el Corea puede ser un síntoma relevante:

Enfermedad	Cromosoma
Enfermedad Huntington	4
Neuroacantocitosis	9
Enfermedad de Wilson	13
Enfermedad de Hallervorden Spatz	20
Ataxia telangiectasia	11
Degeneración dentato rubro pálido Luysiana	12
Coreas benignas hereditarias	14
Gerstman-Strausler-Schencker	PrP 200 codon

**Patología**

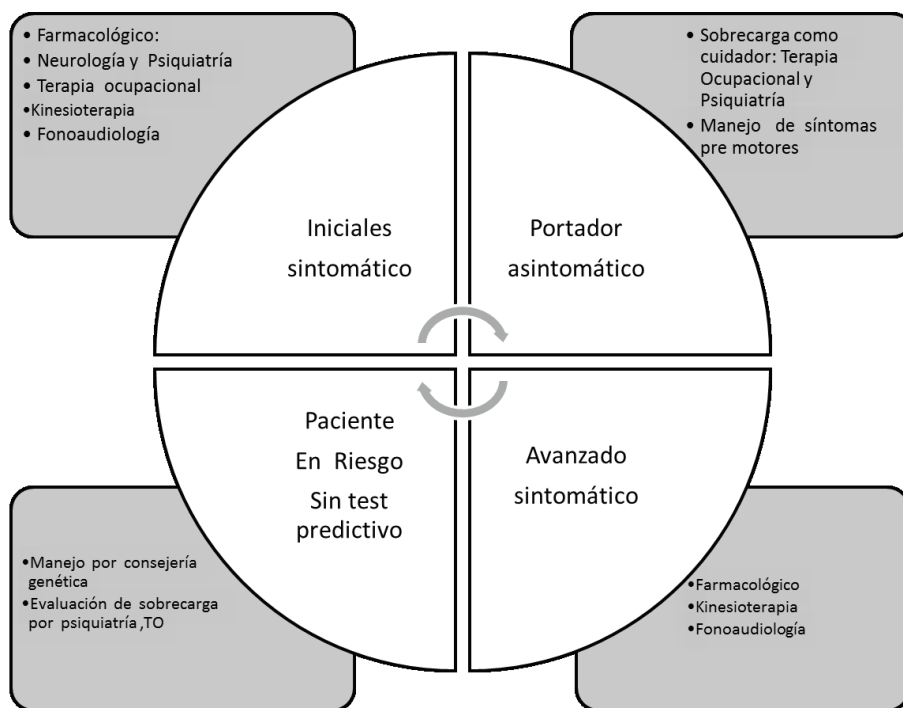
Se observa una marcada atrofia y gliosis del caudado y putamen, en menor intensidad en el núcleo accumbens, globo pálido y sustancia negra. En el estudio de neuroimágenes, con resonancia magnética cerebral o tomografía computada de cerebro, se puede objetivar la atrofia del caudado y del estriado.

El manejo se basa en el control sintomático de las alteraciones conductuales y movimientos

anormales con sedación, antipsicóticos y medidas generales, junto a una adecuada consejería genética.

**Manejo**

El manejo requiere de un enfoque multidisciplinario que deberá ajustarse a los diferentes estadios de la enfermedad. No es posible modificar el curso de la enfermedad de Huntington, sin embargo, se puede implementar tratamientos sintomáticos.



El manejo de los síntomas motores, es decir, el corea se beneficia del uso de neurolépticos clásicos o tetrabenazina. Sin embargo, el clínico debe tener en cuenta que a muchos pacientes no les molesta, ni siquiera están conscientes de sus propios movimientos coreicos. Por ello, la terapia del corea debe ser prescrita cuando se produzca un compromiso funcional, ya que pueden ser más molestos para el paciente los eventos adversos, que una eventual disminución de los movimientos que no son percibidos por él.

La depresión en la enfermedad de Huntington es sensible a los tratamientos habituales, incluyendo los inhibidores de la recaptación de serotonina y los tricíclicos. Como con cualquier enfermedad degenerativa progresiva, se justifica la frecuente reevaluación de la farmacoterapia.

Irritabilidad	Psicosis	Corea	Depresión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibidores selectivos recaptación serotonina</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Ácido valproico</li> <li>• Neurolépticos típicos y atípicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurolépticos típicos y atípicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurolépticos típicos, atípicos</li> <li>• Tetrabenazina</li> <li>• Amantadina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos recaptación serotonina</li> <li>• Neurolépticos típicos, atípicos</li> </ul>

### Corea de Sydenhams

Conocido originalmente como baile de San Vito, se caracteriza por movimientos coreicos de cara, tronco y extremidades. Es causada por la infección del estreptococo beta hemolítico del grupo A, bacteria que provoca la fiebre reumática y constituye uno de los criterios mayores para el diagnóstico de esta última.

De los pacientes que presentan enfermedad reumática, un tercio puede desarrollar corea y un 10% lo presenta como síntoma único. Se manifiesta preferentemente en mujeres jóvenes con una edad media de 20 años.

Algunos niños pueden presentar odinofagia varias semanas antes del cuadro clínico, pero, la patología puede aparecer hasta seis meses después de la resolución de la infección. Los síntomas aparecen gradualmente o de una vez,

incluyendo movimientos poco coordinados, debilidad muscular, mala pronunciación, dificultad de concentración y escritura e inestabilidad emocional. El corea se acompaña de signos motores, tales como impersistencia motora, hipotonía, tics y movimientos sacádicos hipométricos y, rara vez, crisis oculógiras. Los cambios de comportamiento son comunes, especialmente el trastorno por déficit de atención (cerca del 30%) y el trastorno obsesivo-compulsivo (cerca del 20%).

Los movimientos anormales son causados por la reacción autoinmune a la bacteria que interfiere con el control normal de los ganglios basales sobre el movimiento.

El corea de Sydenham disminuye concomitante con la disminución de la fiebre reumática debido al tratamiento oportuno de las infecciones estreptocócicas.

La mayoría de los pacientes se recupera completamente pero un pequeño número continúa con corea intratable. La duración de los síntomas varía de 3 a 6 semanas pudiendo durar hasta varios meses. Existe cerca de un tercio de recurrencia, uno a dos años luego del ataque inicial. Aunque, por lo general, se piensa que es autolimitada, se sabe que hasta el 50% de los pacientes con Sydenham tienen movimientos coreicos persistentes pasados los dos años.

Diagnóstico de laboratorio

- Títulos de antiestreptolisina O
- Títulos de anti-DNA-asa B
- Estreptozima
- Cultivo faríngeo para streptococcus pyogenes

El manejo se realiza con medidas generales, sedación y antipsicóticos en casos necesarios. Eventualmente se requiere intervención farmacológica con ácido valproico, neurolépticos o inmunoterapia.

### Corea inducido por medicamentos

La corea inducida por fármacos puede ser un fenómeno agudo o consecuencia de una terapia crónica. La corea aguda se ha visto relacionada con levodopa, agonistas dopaminérgicos, anticonvulsivantes y anticonceptivos orales. Los efectos de estos medicamentos varían según cada paciente, mientras que los antagonistas dopaminérgicos parecen ser capaces de inducir diskinesias en cualquier paciente expuesto.

- Anticonvulsivantes
- Anticonceptivos orales
- Drogas antiparkinsonianas
- Estimulantes
- Neurolépticos
  - Síndrome de privación
  - Diskinesia tardía

La naturaleza de la diskinesia y su incidencia depende de factores adicionales como la edad, dosis y potencia de medicación y duración de la exposición.

Si el inicio de la corea se produce después de la exposición a antagonistas dopaminérgicos se le

denomina diskinesia tardía. Ésta corresponde a movimientos coreicos linguales, bucales y muecas faciales. Posee incidencia de 20 a 50% en pacientes tratados con neurolépticos y mayor susceptibilidad en mujeres de edad mayor y previa patología neurológica.

Los neurolépticos clásicos son los más implicados, destacando el haloperidol. La fisiopatología sería la hipersensibilidad por denervación de receptores dopaminérgicos bloqueados.

El tratamiento de elección es retirar el medicamento responsable aunque, la mejoría clínica, puede tardar meses o años. En casos necesarios se puede usar depletors de dopamina.

---

### **Reference List**

- (1) Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006 Jul;5(7):589-602.
- (2) den Dunnen WF. Neuropathological diagnostic considerations in hyperkinetic movement disorders. *Front Neurol* 2013;4:7.
- (3) Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009 Sep;8(9):844-56.
- (4) Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:68.
- (5) Reich SG. Pearls: hyperkinetic movement disorders. *Semin Neurol* 2010 Feb;30(1):15-22.
- (6) Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 2011 Jan;10(1):83-98.
- (7) Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, Hallett M, Lang AE, Mink JW, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord* 2010 Aug 15;25(11):1538-49.
- (8) Singer C. Comprehensive treatment of Huntington disease and other choreic disorders. *Cleve Clin J Med* 2012 Jul;79 Suppl 2:S30-S34.

# Temblor

## Definición y clasificación

El temblor es el más común de los movimientos anormales involuntarios y, el temblor esencial, es un cuadro frecuente en la práctica del neurólogo.

El temblor es un movimiento involuntario, anormal, rítmico, oscilante, que compromete un segmento corporal, la cabeza, las extremidades u otras partes del cuerpo.

El temblor es un síntoma inespecífico que forma parte de muchos cuadros médicos y neurológicos. Por ello, es fundamental una evaluación adecuada para el diagnóstico diferencial.

Los cuadros se pueden agrupar según síndromes clínicos en:

1. Temblor fisiológico
2. Temblor esencial
3. Síndromes temblorosos distónicos
4. Síndromes temblorosos parkinsonianos
5. Síndromes temblorosos cerebelosos
6. Temblor de Holmes
7. Síndromes de temblor palatino
8. Síndromes de temblor inducidos por tóxicos o drogas
9. Síndromes de temblor en neuropatía periférica
10. Temblor psicogénico
11. Temblores no clasificados

También, según la etiología, puede ser:

### 1. Enfermedades neurodegenerativas hereditarias y primarias

- Enfermedad de Parkinson
- Atrofia multisistémica
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Huntington
- Atrofia palidal progresiva
- Corea benigna
- Enfermedad de Fahr
- Coreoatetosis o distonías paroxísticas
- Temblor familiar de intención y lipofucinosi
- Ataxia mioclónica progresiva (Ramsay-Hunt)
- Ataxia telangetasia
- Distonía generalizada (DYT 1)
- Distonía que responde a levodopa
- Tortícolis espasmódica
- Síndrome de Meige

Mioclono esencial y temblor

Temblor esencial

Síndrome de Klinefelter

### 2.- Enfermedades cerebrales de varias etiologías

Enfermedades infecciosas e inflamatorias

Esclerosis múltiple

Neurolues, Neuroborreliosis

SIDA, Paperas, Viruela, Tifus

Lesiones que ocupan espacio (tumores, malformaciones, abscesos hematomas, entre otros)

### 3.- Enfermedades metabólicas

Hipertiroidismo, hiponatremia e hipoglicemia

Hiperparatiroidismo e hipomagnesemia

Hipocalcemia

Degeneración hepatocerebral, encefalopatía hepática

Trastornos renales

Déficit de vitamina B12

Síndrome mialgia eosinofilia

### 4.- Neuropatías periféricas

Charcot-Marie-Tooth

Roussy-Levy

Neuropatía desmielinizantes crónicas

Síndrome de Guillian Barré

Gamopatías

Neuropatías de mal absorción

Distrofia simpática refleja y otras neuropatías

Atrofia espinal

Síndrome de Kennedy

Mercurio, plomo, monóxido de carbono, manganeso, arsénico, DDT

Cianuro, tolueno, dióxidos, nicotina  
Alcohol, lindano, kepona, naftaleno

### 5.- Drogas o medicamentos

Sustancias de acción central, neurolépticos  
Antidepresivos (en especial tricíclicos), cocaína  
Litio  
Alcohol  
Sustancias simpaticomiméticas, adrenalina, broncodilatadores  
Teofilina, cafeína, dopamina  
Esteroides, progesterona  
Antiestrógenos (tamoxifeno)  
Adrenocorticoesteroides  
Misceláneos: vaproato, antiarrítmicos, amiodarona, mexiletina, procainamida, calcitonina, hormonas tiroideas, inmunosupresores  
Citoestáticos (vincristina, adriablastina, citosinarabinosido, isofamida)

### 6.- Otros: emoción, fatiga, ansiedad, estrés, supresión de drogas, supresión de alcohol, supresión de cocaína

Temblores psicógenos

## Evaluación del temblor

### 1. Historia

Antecedentes familiares de enfermedad neurológica y, especialmente, del temblor.

Forma de inicio, evolución y descripción de problemas asociados.

Sensibilidad al alcohol.

Medicamentos y drogas utilizadas.

### 2. Examen neurológico

Evaluación del temblor

a) Topografía

b) Frecuencia

Baja (<4 Hz)

Media (4-7 Hz)

Alta (>7 Hz)

c) Considerar en qué situaciones se activa.

1. Temblor de reposo: se produce al estar completamente apoyado contra la gravedad.

Evaluar al paciente sentado en un sillón con las manos en reposo sobre los brazos de éste. Si el temblor se hace evidente, pedir que las levante y realice la prueba índice - nariz. Si no logra relajarse se debe probar acostado.

2. Temblor de acción: es cualquier temblor que se produzca por la contracción voluntaria de los músculos.

2.1 Postural: temblor que se presenta cuando se mantiene una postura contra gravedad. El paciente debe estar de pie o acostado y sostener las manos abiertas con los brazos alejados y los codos flectados. Las manos al nivel de la cara sin control visual de éstas.

2.2 Cinético: es el temblor que se evidencia durante un movimiento.

2.2.1 Temblor cinético simple: es cuando el movimiento no tiene intención. Se evalúa durante el movimiento de flexo - extensión, sin guía visual de un segmento.

2.2.2 Temblor de intención o durante el movimiento dirigido: se evidencia como un incremento de amplitud al llegar o acercarse al objetivo del movimiento.

2.2.3 Temblor de tareas específicas: evaluar la escritura y dibujo de espiral.

2.2.4 Temblor en contracciones musculares isométricas.

## Síndromes clínicos

### 1. Temblor fisiológico

El temblor fisiológico es de pequeña amplitud.

En general, es invisible y se encuentra en toda la población al mantener una postura y desaparece al efectuar un movimiento. Su frecuencia principal varía con la edad, de 5 a 6 Hz en niños, de 8 a 12 Hz en adultos y luego disminuye de 6 a 7 Hz de los 40 a 70 años. La significación de estos cambios es desconocida.



<b>Topografía</b>	
Cabeza	
EESS	+++
EEII	
Axial	
<b>Frecuencia</b>	
Baja	
Media	
Alta	+++
<b>Fenomenológica</b>	
Reposo	
Acción postura	+++
Acción cinético	
Acción intención	
Acción específica	+

+ *Ocasional* ++ *Frecuente* +++ *Siempre*

Se ha denominado temblor fisiológico sintomático o exagerado al incremento de este tipo de temblor que puede aparecer con el estrés, consumo de cafeína, hipertiroidismo, supresión de alcohol y uso de algunos fármacos. Este último es un factor relevante en los adultos mayores donde la polifarmacia es frecuente.

**Criterios diagnósticos**

- a) Es un temblor postural de alta frecuencia fácilmente visible.
- b) No hay evidencia de una enfermedad neurológica.

**Laboratorio y exámenes complementarios.**

Los exámenes se orientan a descartar una posible causa, como la hipoglicemia, hipertiroidismo, feocromocitoma o algunos medicamentos y drogas.

**Tratamiento**

- a) Si es posible, lo primero es remover el factor desencadenante, por ejemplo, el consumo elevado de cafeína (café o bebidas colas).

- b) Propanolol en dosis única de 10 a 40 mg, ha demostrado ser útil previo a una actividad que demande mejor pulso (relojeros, cirujanos o aspectos sociales).

**2. Temblor esencial**

Este cuadro también conocido como temblor benigno o senil se inicia generalmente entre los 40 y 50 años y su intensidad se va acentuando con la edad.

Se puede clasificar según las formas clínicas más frecuentes de presentación:

- 2.1 Clásico
- 2.2 Indiferenciado
- 2.3 Ortoestático
- 2.4 De acciones específicas
  - 2.4.1 Escritura
  - 2.4.2 Aislado de la voz

**2.1 Clásico**

Es un temblor preferentemente de postura y acción que interfiere los movimientos y se manifiesta como único síntoma neurológico. Disminuye cuando el paciente está tranquilo y/o en reposo. No es indispensable que existan antecedentes familiares y, si los hubiera, se ha planteado una herencia autosómica dominante de penetración incompleta, por lo que la expresión del cuadro es variable en cuanto a su intensidad de un individuo a otro. Si es de presentación esporádica, no se espera que tenga un patrón hereditario.

Es habitual que afecte las manos (94%) pero también puede aquejar otras partes del cuerpo como cabeza (40%), mentón, piernas o/y cuerdas vocales (11%). En ocasiones, se presenta sólo en una parte del cuerpo. Su curso clínico es variable, pudiendo ser estable o lentamente progresivo.

El alcohol en bajas dosis (una o dos unidades básicas) atenúa en muchos pacientes la severidad del temblor. En condiciones de laboratorio, 10 a 15 minutos después de ingerir 45 cc de vodka el 45% de los pacientes tiene una disminución del temblor por varias horas.

Es probable que esta acción sea sobre el sistema nervioso central e inespecífica. Su uso terapéutico está limitado por la eventual adicción y tolerancia que se puede desarrollar. En el grupo de pacientes con temblor no se observa una mayor prevalencia de alcoholismo.

<b>Topografía</b>	
Cabeza	+
EESS	+++
EEII	+
Axial	+
<b>Frecuencia</b>	
Baja	
Media	+++
Alta	++
<b>Fenomenológica</b>	
Reposo	+
Acción postura	+++
Acción cinético	+
Acción intención	+
Acción específica	+

+ Ocasional ++ Frecuente +++ Siempre

Como se describe en la tabla, se trata de un temblor preferentemente postural, que afecta en general extremidades y cabeza, que se presenta en acción e interfiere varias actividades como la escritura. En la figura se le solicita al paciente

escribir en forma enlazada y continuada “lu” y se observa el dibujo de un espiral.

### Laboratorio y exámenes complementarios

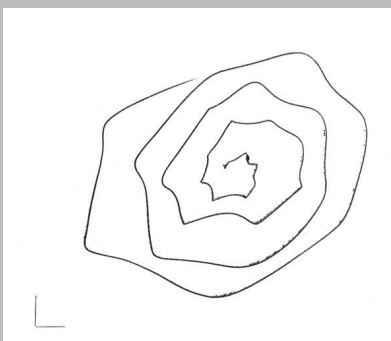
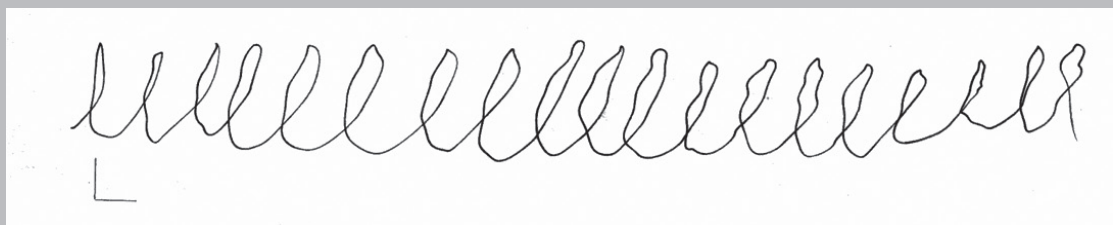
El diagnóstico es clínico y no existen pruebas que lo certifiquen. Los exámenes que se piden tienen por objeto descartar otras patologías que pueden presentarse en forma similar o exacerbar los síntomas.

### Criterios de inclusión

- a) Temblor postural o cinético bilateral simétrico que involucra las manos y antebrazo. Es visible y persistente.
- b) Adicionalmente o aislado puede tener temblor de cabeza, presencia de una postura anormal (disonía).

### Criterios de exclusión

- a) Alteraciones en el examen neurológico, especialmente disonía.
- b) Presencia de una causa conocida de exageración del temblor fisiológico.
- c) Historia o evidencia de temblor psicogénico.
- d) Evidencia de inicio súbito o progresión en escalera.
- e) Temblor ortostático primario.
- f) Temblor aislado de la voz.
- g) Temblor de acción específica.
- h) Temblor aislado de la lengua o el mentón.
- i) Temblor aislado de las piernas.



Es frecuente que los pacientes con temblor esencial sean diagnosticados erróneamente como Enfermedad de Parkinson. Esto se debe a que las características clínicas del temblor pueden ser similares y los adultos mayores suelen presentar leves trastornos del movimiento como acinesia o signo de Fromel (rigidez que aparece sólo si se realiza movimiento del miembro opuesto). En algunos casos, el temblor esencial puede iniciarse en forma asimétrica que evoluciona a una bilateralización en uno o dos años.

El temblor ortoestático, temblor aislado de voz, temblor de acciones específicas son considerados formas menos frecuentes del temblor esencial.

### Tratamiento

La terapia se puede dividir en:

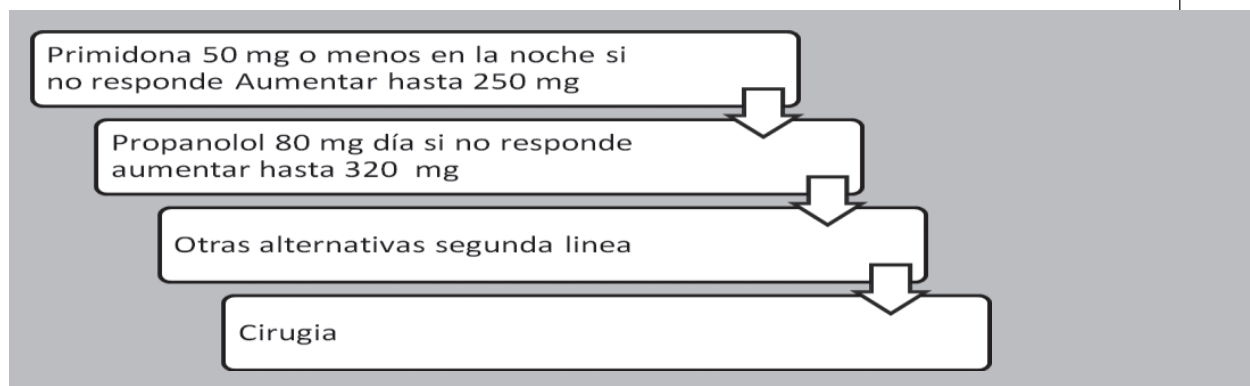
- Fármacos de primera línea:
  - Tratamiento no farmacológico

- Benzodiazepinas
- Primidona
- Propanolol
- Fármacos de segunda línea:
  - Inhibidores anhidrasacarbonica
  - Gabapentina
  - Topiramato

### Tratamiento no farmacológico

Algunos pacientes no requieren de una terapia específica, ya que el temblor no interfiere con las actividades de su vida diaria y no lo altera emocionalmente. En general, este grupo de paciente no consulta.

Pueden ser suficientes ciertas medidas generales como la suspensión de cafeína, o el uso de alcohol en situaciones socialmente aceptadas.



### Benzodiazepinas

El uso de tranquilizantes como las benzodiazepinas es parte de un tratamiento inespecífico que puede reducir el temblor especialmente en los casos leves. Se utiliza:

Clonazepam: en dosis de 1 a 4 mg día  
 Alprazolam: 0,75 a 1,5 mg al día

Eventos adversos: somnolencia, depresión del sistema nervioso central.

### Primidona

Es una de las terapias más efectivas y se inicia con dosis de 25 mg (se fracciona un comprimido de 250 mg en farmacia como recetario magistral) con lentos incrementos, pudiendo llegar a 250 mg al día. Si no se obtiene respuesta, se recomienda usar propanolol solo o en asociación.

#### Primidona

Semanas	Desayuno	Almuerzo	Comida
1			25 mg (1)
2			50 mg (2)
3	25 mg (1)	25 mg (1)	50 mg (2)
4	50 mg (2)	50 mg (2)	50 mg (2)
	Se puede utilizar el comprimido de 250 fraccionado en ¼ por 3 veces al día		
5	100 mg (4)	100 mg (4)	100 mg (4)
	Se puede utilizar el comprimido de 250 fraccionado en 1/2 por 3 veces al día		

Entre paréntesis número de comprimidos de 25 mg. Éstos se preparan mediante receta médica al recetario magistral, fraccionando un comprimido de 250 en comprimidos de 25 mg más excipientes (en la actualidad, esta dosificación no existe en el mercado).

Los incrementos sólo se consideran si la respuesta clínica no es satisfactoria.

En general, es suficiente la administración de dosis nocturnas y no se requiere durante el día, en especial, en los casos más leves. La mayoría de los pacientes responden a dosis menores a 375 mg día y no se han reportado beneficios con dosis altas.

Eventos adversos: somnolencia, depresión del sistema nervioso central. El inicio con dosis su-

Semanas	Desayuno	Almuerzo	Comida
1	20 mg		
2	20 mg	20 mg	
3	20 mg	20 mg	20 mg
4	40 mg	20 mg	20 mg
5	40 mg	40 mg	20 mg
6	40 mg	40 mg	40 mg

Los incrementos sólo se consideran si la respuesta clínica no es satisfactoria.

Se recomienda, antes de su uso, una evaluación cardiológica y un electrocardiograma.

En cada visita se debe controlar el pulso y la presión arterial, sentado y de pie, en especial, en caso de incremento de dosis.

Contraindicaciones para su uso: falla cardíaca congestiva, asma, bloqueo de conducción cardíaca y diabetes.

Eventos adversos: debilidad, fatiga, bradicardia, hipotensión ortostática, disfunción sexual. La disfunción sexual es una limitante clínica importante para los pacientes sexualmente activos.

**Otros medicamentos:**

Acetozolamida, metazolamida, gabapentina, topiramato o clozapina, entre otros, pueden ser considerados en los casos que no existe buena respuesta o se manifiestan eventos adversos al uso del propranolol o/ y la primidona.

**Tratamiento quirúrgico**

Aquellos pacientes que no tienen una buena respuesta al tratamiento con medicamentos y

periores a 50 mg, en la mayoría de estos pacientes, produce molestias marcadas.

Si bien el propranolol tiene una mejor tolerancia inicial, el uso crónico de primidona es mejor tolerado.

Los betabloqueadores, en particular, el propranolol son comparables en efectividad a la primidona. Su uso comienza progresivamente desde una dosis inicial de 20 mg por 3 veces, aumentando según la tolerancia y la respuesta del paciente. Se llega a un rango terapéutico de 120 a 360 mg al día. Se espera una disminución de la amplitud del temblor del 50 a 60%, siendo más efectivo en los pacientes con temblor de las manos de gran amplitud y baja frecuencia.

su temblor es muy incapacitante, se plantea la posibilidad de tratamiento quirúrgico. Existen dos alternativas definidas:

- a) Talamotomía mediante guía esterotáxica: se lesiona en núcleo VIM del tálamo con excelentes resultados en la mayoría de los casos. Sin embargo, no exenta de riesgos, ya que el 1% de los casos operados podría presentar problemas graves como consecuencia de la cirugía.
- b) Otra técnica denominada DBS (Deep Brain Stimulation) o estimulación cerebral profunda: consiste en instalar un electrodo en esta misma zona del tálamo y, mediante un generador eléctrico, se estimula el VIM. La ventaja de esta técnica es que no provoca una lesión que puede resultar irreversible, por lo que tiene menores riesgos que la forma tradicional de cirugía. Además, se puede realizar con mayor seguridad en forma bilateral. La gran desventaja es su costo elevado.

**2.2 No determinado**

Algunos pacientes no satisfacen los criterios de temblor esencial y no presentan otros signos neurológicos para poder tener un diagnóstico determinado.

### 2.3 Ortostático primario

Esta es una forma especial de presentación del temblor esencial que ocurre de pie durante la contracción isométrica de los músculos. Se presenta con alta frecuencia y suele ser percibida como una inestabilidad al ponerse de pie.

#### Crterios diagnósticos

- Sensación subjetiva de temblor al estar de pie y, sólo en los casos severos, durante la marcha.
- Temblor de fina amplitud (sólo palpable) y alta frecuencia en las extremidades al estar de pie.
- El diagnóstico se confirma con electromiografía (en el cuádriceps) con un temblor típico de 13 a 18 Hz, que desaparece al sentarse o acostarse.

Esta forma de temblor responde bien al uso de clonazepam, siendo el fármaco de elección. Otros medicamentos también han demostrado ser efectivos como fenobarbital, primidona, ácido valproico y clorzepato.

### 2.4 Temblor de acciones o posiciones específicas

#### 2.4.1 Temblor de la escritura

Se han descrito dos formas de temblor primario de la escritura:

- Durante la escritura.
- Cuando la mano adopta la posición de escritura.

Se debe realizar diagnóstico diferencial respecto a un cuadro distónico, calambre del escribiente.

#### Tratamiento

Medicamento	Respuesta	Subjetiva	Dosificación
Objetiva	Dosificación		
Amantadina	++	-23 %	300 a 600 mg/día
Triexifenidilo	+++	-59%	6 a 8 mg/día
Levodopa/ID	+++	-55%	
Propranolol	+++	-70% reposo	120 a 360 mg/día
Primidona	+	0%	
Clonazepam	+	0%	
Agonistas dopaminérgicos	++		
Apomorfina	+++		
Clozapina	+++		

+++ buena ++ moderada + pobre respuesta

#### 2.4.2 Temblor aislado de la voz

Se debe realizar diagnóstico diferencial respecto a un cuadro distónico, distonía de cuerdas vocales.

### 4. Síndromes temblorosos distónicos

#### 4.1 Temblor distónico

Temblor que aparece en un segmento corporal afectado por una distonía.

#### 4.2 Temblor asociado a distonía

Temblor que ocurre en un segmento no afectado por distonía en un paciente distónico.

#### 4.3 Temblor asociado genéticamente a distonía

Temblor en un paciente que pertenece a una familia con antecedentes de distonía genética.

#### Tratamiento

- Clonazepam
- Anticolinérgicos
- Toxina botulínica

### 5. Síndromes temblorosos parkinsonianos

#### 5.1 Tipo I o clásico, temblor de reposo o reposo y postural con la misma frecuencia

#### 5.2 Tipo II temblor de reposo y postural/ cinético pero con diferente frecuencia

#### 5.3 Tipo III sólo temblor postural/cinético

#### 5.4 Temblor de reposo monosintomático

## 6. Síndromes temblorosos cerebelosos

Criterios diagnósticos

- Temblor puro o predominantemente de intención uni o bilateral
- Temblor de frecuencia menor de 5 Hz
- Puede existir temblor postural pero no de reposo

### Laboratorio y exámenes

Este tipo de temblor se asocia a lesiones de la vía cerebelo-tálamo-cortical dentro del cerebelo, en la región del núcleo dentado o del pedúnculo cerebeloso superior. Por ello, se requiere de una resonancia magnética cerebral para su estudio.

### Tratamiento

Medicamento	Dosis recomendada
L-5-hidroxitriptofano	10 mg al día
Ondancetron	
Isoniazida asociada primidona	800 a 1200 mg día
Fisostigmina	
Lecitina	24 g/día
Clonazepam	9 a 15 mg
Carbamazepina	400 a 600 mg
Tetrahydrocannabinol	

## 7. Temblor de Holmes

Esta forma de temblor se conocía como temblor rubrico, de tronco, talámico, miorrítmia o síndrome de Benedikt. En general, corresponde a lesiones extra cerebelosas de la vía dento-rubro-talámica.

Estudio

Resonancia magnética cerebral

### Tratamiento

Medicamento	Dosis recomendada
Levodopa ID	750 mg/día
Anticolinérgicos	
Propranolol	
Acido valproico	
Clonazepam	

## 8. Síndromes de temblor palatino

### 8.1 Temblor palatino sintomático

Criterios diagnósticos

- Se debe a lesiones del tronco cerebral o cerebelo con subsecuente hipertrofia de la oliva, que pueden ser demostradas por la resonancia magnética cerebral.
- Movimientos rítmico del paladar blando.

### 8.2 Temblor palatino esencial

## 9. Síndromes de temblor inducidos por tóxicos o drogas

El temblor es un movimiento involuntario, anormal y rítmico que se puede presentar en diferentes segmentos.

## 10. Síndromes de temblor en neuropatías periféricas

## 11. Temblor psicogénico corporales diagnóstico

- Inicio súbito y/o remisión
- Combinación clínica de los tres tipos de temblores.
- Disminución de la amplitud del temblor con la distracción.
- Variación de la frecuencia del temblor con la distracción.
- Signos de coactivación.
- Historia de somatizaciones previas.
- Aparición de síntomas neurológicos no relacionados.

*Calificación sindromática de los temblores, tabla resumen  
(adaptado de Deuschl et al Mov Disorders, 1991 Supp 3)*

	Frecuencia Hz	Reposo	Postura	Intención
1. Temblor fisiológico	7,5 a 11		+	+
2. Temblor fisiológico exagerado	7,5 a 11		+++	
3. Temblor esencial			+++	+
3.1 Clásico	4,5 a 12	+		
3.2 No determinado			+++	+
3.3 Ortostático primario	12 a 16		+++	+
3.4 Temblor de acciones o posiciones específicas	4,5 a 8		+	+++
4. Síndromes temblorosos distonicos	4 a 8	+	+++	+++
5. Síndromes temblorosos parkinsonianos	4 a 6 (3,5 a 11)	+++	+	+
6. Síndromes temblorosos cerebelosos	2 a 3 (hasta 5)		+	+++
7. Temblor de Holmes	2 a 6	+++	+	+++
8. Síndromes de temblor palatino	1 a 5	+++	+	+
9. Síndromes de temblor inducidos por tóxicos o drogas	3 a 12	+	+	+
10. Síndromes de temblor en neuropatía periférica	4 a 11		+++	+
11. Temblor psicogénico	4 a 11		+++	+

+++ *requerido para el diagnóstico*    + *puede estar presente*    () *frecuencia en Hz más raras.*

## Reference List

- (1) Bain PG. Clinical measurement of tremor. *MovDisord* 1998;13 Suppl 3:77-80.
- (2) Brin MF, Koller W. Epidemiology and genetics of essential tremor. *MovDisord* 1998;13 Suppl 3:55-63.
- (3) Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *MovDisord* 1998;13 Suppl 3:2-23.
- (4) Hallett M. Overview of human tremor physiology. *MovDisord* 1998;13 Suppl 3:43-8.
- (5) Louis ED, Ford B, Wendt KJ, Cameron G. Clinical characteristics of essential tremor: data from a community-based study. *MovDisord* 1998 Sep;13(5):803-8.
- (6) Louis ED, Barnes L, Wendt KJ, Ford B, Sangiorgio M, Tabbal S, et al. A teaching videotape for the assessment of essential tremor. *MovDisord* 2001 Jan;16(1):89-93.
- (7) Limousin-Dowsey P. Thalamic stimulation in essential tremor. *Lancet Neurol* 2004 Feb;3(2):80.
- (8) Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005 Feb;4(2):100-10.
- (9) Kumru H, Begeman M, Tolosa E, Valls-Sole J. Dual task interference in psychogenic tremor. *MovDisord* 2007 Oct 31;22(14):2077-82.
- (10) Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *MovDisord* 2010 Aug 15;25(11):1550-9.
- (11) Kraus PH, Hoffmann A. Spiralometry: computerized assessment of tremor amplitude on the basis of spiral drawing. *MovDisord* 2010 Oct 15;25(13):2164-70.
- (12) Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol* 2010 Jun;9(6):613-22.
- (13) Mostile G, Jankovic J. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *MovDisord* 2010 Oct 30;25(14):2274-84.
- (14) Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011 Feb;10(2):148-61.
- (15) Quinn NP, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bhatia KP. Tremor--some controversial aspects. *MovDisord* 2011 Jan;26(1):18-23.
- (16) Keller DL. Essential tremor, beta-blockers, and calcium channel blockers. *Cleve Clin J Med* 2012 Apr;79(4):242.



# Síndrome de Gilles de la Tourette

## Introducción

Los tics se definen como sacudidas musculares, súbitas, involuntarias, que forman parte de una fracción de movimiento normal. Pueden ir precedidos de una sensación irresistible de realizar el movimiento o acción (vocalización), y ser suprimidos sólo por unos minutos.

Los tics no son constantes, es decir, fluctúan en el tiempo e incluso pueden llegar a desaparecer. La mayoría de los pacientes presenta tics leves y, en muy pocos casos, son graves. Se producen en forma involuntaria o semivoluntaria y aparecen como fragmentos exagerados de una conducta motora o fónica común que está fuera de contexto.

Existen tics motores y fónicos, los que, según su complejidad, se clasifican en simples o complejos. Los tics motores simples involucran un músculo o están relacionados con un grupo muscular. En general, son breves, con una duración de menos de medio segundo cada uno y su presentación puede ser aislada o en ráfagas. Los tics motores complejos involucran más de un grupo muscular y es frecuente que tengan una mayor duración, en forma de acciones complejas que pueden aparecer como con un propósito.

Clínicamente se ha hecho poca diferencia entre los términos tics fónicos y vocales, sin embargo, es preferible hablar de tics fónicos, ya que no todos los ruidos y sonidos producidos por un tic son vocales, es decir, emitidos por las cuerdas vocales. Un ejemplo claro de esto son los tics que producen ruido al pasar aire por la nariz (olfateo).

Los tics fónicos simples son fragmentos de sonidos que no interfieren el habla, como el sorbeteo, carraspeo, soplar, toser, hacer sonidos de succión. Los tics fónicos complejos involucran el habla y el lenguaje, como decir palabras o frases, hablar en bloque, hacer cambios súbitos en la prosodia, palilalia (repetir sus propios sonidos o palabras), ecolalia (repetir el último sonido, palabra o frase de un interlocutor) o coprolalia.

## Clasificación

### 1. Motores

**1.1. Simples:** parpadeo, aleteo de nariz, mover mandíbula, muecas, sacudidas de cuello, sacudidas de extremidades, movimientos de la pared abdominal, movimientos oculares.

**1.2. Complejos:** gestos con las manos, tocar, saltar, presionar, hacer contorsiones faciales, oler repetidamente un objeto, ponerse en cuclillas, torcerse, dar vueltas al caminar, adoptar posturas inusuales, copropraxia (gestos vulgares), ecopraxia (copiar gestos).

### 2. Fónicos

**2.1. Simples:** olfateo, gruñidos, ladridos, carraspeo, soplar, toser, ronquidos, sonidos de succión, gritos.

**2.2. Complejos:** decir palabras aisladas o frases, cambios en el énfasis del volumen de la voz, tartamudeo, palilalia, ecolalia y coprolalia.

Muchos pacientes describen un urgimiento premonitorio, una experiencia sensorial que puede ser táctil, calor, pinchazo, presión o, en general, incomodidad en la zona del grupo muscular donde se producirá el tic. Para otro grupo de personas, el urgimiento es un fenómeno más psíquico que sensorial, que se expresa como una ansiedad creciente hasta que se produce el tic; de ello surge la analogía del volcán que acumula energía hasta su erupción.

En general, los niños menores de diez años son incapaces de identificar este urgimiento. Los tics usualmente pueden ser, en algún grado, suprimidos, en particular en los niños mayores y adultos. La supresión voluntaria suele ir asociada a una molestia creciente que produce ansiedad y disminución de la capacidad de atención. Finalmente, se produce un fenómeno de rebote, ya que cuando el paciente se encuentra en un ambiente familiar, se acrecienta la frecuencia e intensidad de los tics. Por ejemplo, el aumento de los tics cuando el niño retorna a casa desde el colegio.

Los tics se incrementan con los factores emocionales como el estrés o la fatiga y disminuyen durante el sueño o estando tranquilo. Por ejemplo, al ver televisión o estando en la casa.

**Preguntas necesarias para una adecuada semiología de los tics:**

¿Cuántos tipos de tics muestra el paciente?

¿Cuál es la frecuencia de presentación?

¿Qué intensidad informa el paciente?

¿Qué complejidad tienen?

¿Cuál es la distribución en los segmentos corporales?

¿Qué capacidad tiene el paciente para suprimirlos?

¿En qué grado interfieren los tics en las actividades cotidianas del paciente?

## Clínica

En general, los cuadros clínicos de tics son fáciles de distinguir de otros movimientos anormales. Sin embargo, pueden ser confundidos con mioclonus, epilepsias focales y, en ocasiones, remedar una distonía, especialmente, los tics de presentación fónica.

La mayor dificultad está en diferenciar los tics complejos de estereotipias que se presentan en diferentes cuadros de trastornos del desarrollo, como síndrome de Rett, autismo, retardo mental, esquizofrenia y otros trastornos pervasivos del desarrollo. Por otro lado, la manifestación de tics fónicos o motores puede formar parte de los síntomas de múltiples enfermedades. Según su etiología, los cuadros que presentan tics se pueden clasificar, en:

1. Primarios o idiopáticos
  - a. Síndrome de Gilles de la Tourette
  - b. Tics transitorios de la infancia
  - c. Tics crónicos motores simples o múltiples
2. Secundarios hereditarios
  - a. Enfermedad de Huntington
  - b. Enfermedades por depósitos de hierro (PANK)
  - c. Distonías primarias
  - d. Neuroacantosis
3. Adquiridas
  - a. Post encefalíticos
  - b. Corea de Sydenham
  - c. Traumatismos de cráneo
  - d. Inducidos por medicamentos o drogas (cada vez más frecuente)
  - e. Retardo mental
  - f. Autismo
  - g. Tóxicos

Los tics secundarios, a diferencia de los primarios, casi no presentan urgimiento, distractibilidad ni la capacidad de ser parcialmente suprimidos. En estos casos, los movimientos anormales descritos recuerdan más a otros tipos de movimientos anormales que tics y, en general, el examen neurológico se acompaña de otras alteraciones.

## Tics transitorios

Esta clase de tics es la más común, la cual se presenta aproximadamente en el 6% de los niños entre 5 y 15 años. En el 99% de los casos, comienzan antes de los 15 años. El 50% de los casos ha presentado tics entre los 6 y 7 años. Su evolución suele ser benigna y es frecuente que no requieren terapia específica. Es habitual que estos tics sean motores simples, como un parpadeo exagerado, olfateo u otros; aunque pueden ser múltiples e incluso con tics fonatorios. Su duración es menor de un año, lo que hace la diferencia con los otros cuadros de tics primarios. En el 50% de los casos, duran menos de tres meses. En familias que padecen síndrome de Tourette, la presencia en algunos miembros de la familia de tics transitorios ha sido interpretada como una expresión frustrada de la enfermedad.

## Criterios diagnósticos

- A. Tics motores y/o fónicos simples o múltiples (vocalizaciones o movimientos súbitos, rápidos, recurrentes, no rítmicos y estereotipados).
- B. Los tics aparecen varias veces al día, casi cada día, por lo menos durante cuatro semanas, pero no más de doce meses consecutivos.
- C. El inicio es antes de los 18 años.
- D. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, estimulantes) ni a una enfermedad médica (por ejemplo, enfermedad de Huntington o encefalitis).
- E. Nunca se han cumplido criterios de trastorno de la Tourette ni de trastorno de tics crónicos motores o vocales.

## Tics motores persistentes o crónicos

En los tics crónicos, el paciente sólo presenta tics motores o fónicos, nunca ambos en un mismo paciente, lo que los diferencia del síndrome de Tourette. Aquellos casos de tics fónicos crónicos es una forma poco frecuente de presentación.

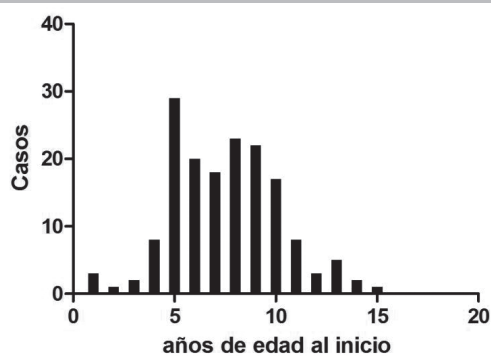
### Criterios diagnósticos: DSM-IV

- A. En algún momento, a lo largo de la enfermedad ha habido tics fónicos o motores simples o múltiples (vocalizaciones o movimientos súbitos, rápidos, recurrentes, no rítmicos ni estereotipados), pero, no ambos.
- B. Los tics aparecen varias veces al día, casi cada día o intermitentemente a lo largo de un período de más de un año. Durante este tiempo nunca hay un período libre de tics superior a tres meses consecutivos.
- C. Su inicio es anterior a los 18 años.
- D. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, estimulantes) ni a una enfermedad médica (por ejemplo, enfermedad de Huntington o encefalitis posviral).
- E. Nunca se han satisfecho criterios del trastorno de Tourette.

### Síndrome de Tourette

Es una enfermedad que se inicia en la infancia con tics motores y fónicos, comúnmente acompañada de trastornos conductuales de tipo obsesivo-compulsivo y déficit atencional, que afecta a más de la mitad de los casos.

Su prevalencia se estima en 0.1 a 1 por cada 1.000 habitantes en EE.UU. En Chile no existen estadísticas certeras de esta enfermedad.



### Criterios diagnósticos

- A. En algún momento, en el desarrollo de la enfermedad, se presentan tics motores múltiples y uno o más tics fónicos, aunque no necesariamente de modo simultáneo (una vocalización o movimiento súbito, rápido, recurrente, no rítmico y estereotipado).

- B. Los tics aparecen varias veces al día (habitualmente en oleadas), casi cada día o intermitentemente a lo largo de un período de más de un año. Durante este tiempo, nunca hay un período libre de tics superior a más de tres meses consecutivos.
- C. El trastorno provoca un notable malestar o deterioro significativo social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. El inicio es anterior a los 18 años.
- E. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de un fármaco (por ejemplo, estimulante) o de una enfermedad médica (por ejemplo, enfermedad de Huntington o encefalitis posviral).

### CUADRO CLÍNICO

La historia clínica debe ser cuidadosamente revisada, dirigiéndola no sólo a la semiología de los tics sino a cada una de las comorbilidades asociadas, haciendo especial hincapié en el diagnóstico diferencial.

La habilidad de suprimir parcial o totalmente puede ser de ayuda para distinguir los tics de otros movimientos anormales. En la mayoría de los casos, la historia clínica es lo más relevante y el examen físico es complementario. No se encuentran alteraciones específicas en los cuadros primarios.

#### Datos relevantes de la historia:

- Factores pre y perinatales.
- Desarrollo psicomotor.
- Historia neurológica (convulsiones, trauma, trastornos de-comportamiento).
- Historia familiar de tics y comorbilidad.

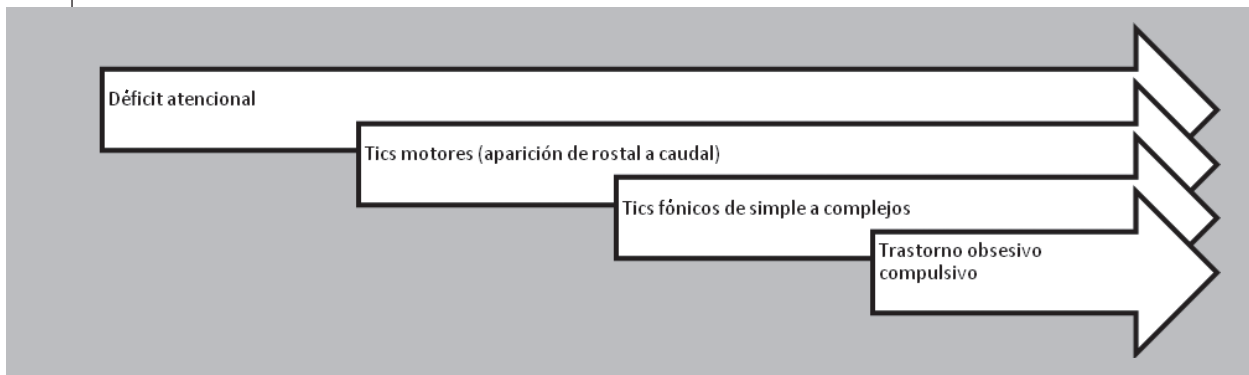
Al indagar sobre la historia de los tics, es útil presentarle al paciente y a sus padres una lista por escrito de los tics que podrían haber presentado, ya que suelen ser olvidados o pasar inadvertidos.

Es posible que durante la consulta el paciente no presente tics, por su naturaleza fluctuante o que los inhiba o les dé un pseudo propósito. Pero un examen físico meticuloso puede revelar signos indirectos como erosiones, lesión en las mucosas y piel por mordidas o chupeteo, dolor en la palpación de un grupo muscular comprometido.

El examen neurológico habitualmente es normal, pero en los niños podría haber signos de inmadurez, como falta de definición en la lateralización y enuresis. Los estudios de laboratorio, neurofisiológico y de imágenes, no aportan hallazgos significativos en este cuadro. Su indicación estaría dada para aquellos casos en que existen sospechas de ser un cuadro secundario.

Los tics, en el 96% de los casos, se manifiestan antes de los 11 años con un comienzo entre los tres y ocho años, llegando a ser más severos a los diez. A los 18 años, la mitad de los casos ya no presentan tics. Los tics pueden persistir en la adultez aunque su severidad suele disminuir.

El 90% de los pacientes con síndrome de Tourette presenta una o más de las comorbilidades asociadas. Éstas son más frecuentes en los pacientes con ST que en la población general. La presentación es heterogénea, ya que pueden pasar inadvertidas en un momento para luego convertirse en el problema más relevante del cuadro. Cada una de ellas puede tener un curso propio.

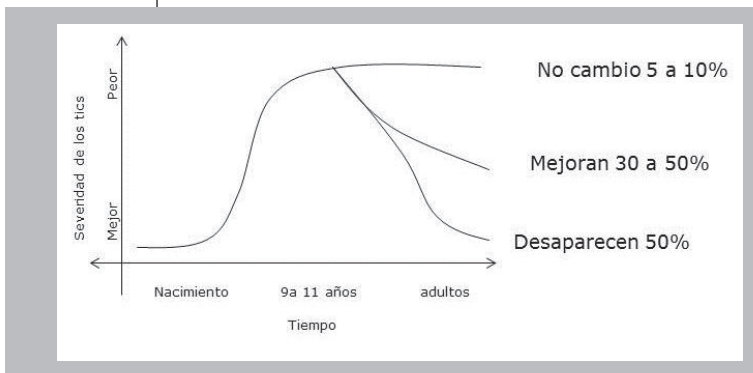


La evolución del síndrome, en el tiempo, suele partir con el déficit atencional en la infancia temprana, luego, aparecen los tics motores que se presentan en forma fluctuante y, más adelante, se van a manifestar los tics fónicos para, finalmente, aparecer los trastornos obsesivos. Esto suele presentarse entre la infancia temprana (tres años aproximadamente) y la pre-adolescencia.

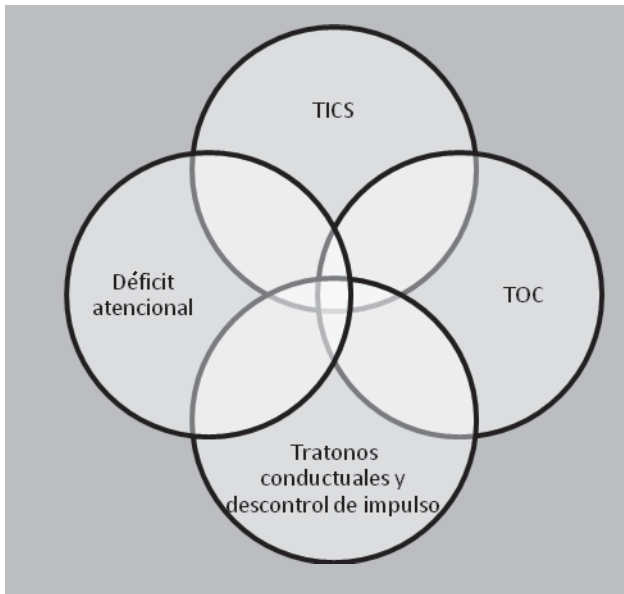
El inicio en la adultez no es poco frecuente y obliga a descartar causas como neuroacantosis, exposición a drogas, entre otros factores.

**Comorbilidades:**

- Síndrome de déficit atencional con hiperactividad.
- Trastornos obsesivo-compulsivos.
- Trastornos de aprendizaje.
- Ansiedad.
- Alteraciones del humor.
- Alteraciones del sueño.
- Conductas de autoagresión.
- Disfunciones ejecutivas.
- Alteraciones de la personalidad.
- Síndrome opositorista desafiante.



El 50% de los ST se asocian a síndrome de déficit atencional con hiperactividad (SDA). Es común que la presentación de éste precede a la aparición de los tics. De este modo, se han relacionado de manera errónea los psicoestimulantes, que se usan con frecuencia para el tratamiento del déficit atencional, con la causa de los tics.



De los tres pilares diagnósticos: hiperkinesia, déficit de atención e impulsividad, este último, es el que prima en los casos de ST. Esta comorbilidad es la que tiene mayores consecuencias psicosociales y académicas. En el seguimiento prospectivo de niños con SDA, se ha observado que el 34% presenta tics durante su evolución, comparado con un 6% en una población general.

El curso clínico del SDA es independiente al de los tics y SDA remite en forma tardía respecto al cuadro de tics. En los casos en que se asocian, la frecuencia de remisión es menor.

Los trastornos obsesivo-compulsivos están presentes en el 25% de los pacientes con ST, provocando un malestar y ansiedad muy disruptivos para su vida diaria, aunque en la mayoría de los casos, se pueden encontrar leves elementos obsesivos-compulsivos.

En muchos casos es difícil diferenciar una conducta compulsiva de un tic motor complejo.

### Las obsesiones se definen por DSM-IV

1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos e inapropiados. Causan ansiedad o malestar significativos.
2. Los pensamientos, impulsos o imágenes, no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real.

3. La persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien, intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos.
4. La persona reconoce que estos pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos, son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento).

### Las compulsiones se definen por:

1. Comportamientos (por ejemplo, lavado de manos, poner en orden objetos, comprobaciones) o actos mentales (por ejemplo, rezar, contar o repetir palabras en silencio) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o en relación a ciertas reglas que debe seguir estrictamente.
2. El objetivo de estos comportamientos u operaciones mentales es la prevención o reducción del malestar o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos. Sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales no están conectados de forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir o resultan claramente excesivos.

Las alteraciones del aprendizaje, con una inteligencia normal, son una condición común en los pacientes con ST. Estos trastornos de aprendizaje y SDA pueden ser explicados por una disfunción ejecutiva. Los trastornos del aprendizaje pueden ser resultado de múltiples elementos; la sobreposición de las diferentes comorbilidades es un factor relevante que interfiere en el desempeño.

Los trastornos ansiosos, del ánimo y del sueño pueden sumarse a los anteriormente descritos. Estos niños, en muchas ocasiones, son blanco de burlas, humillaciones y conductas intolerantes de sus padres y profesores, lo que determina una baja autoestima. La presencia de comorbilidad aumenta la probabilidad de victimización.

### FISIOPATOLOGÍA

El ST es una enfermedad hereditaria del desarrollo de la neurotransmisión sináptica, que resulta en una desinhibición del circuito cártico estriato tálamo cortical. Se ha involucrado el sistema dopaminérgico en relación a los circuitos prefrontales, que están relacionados con los procesos de filtrar información, controlar los movimientos, pensamientos y juicios. Un

inadecuado filtro resulta en una desinhibición de los pensamientos, interfiere en la organización intelectual, en las experiencias sensoriales y de la conducta.

Los estudios neuropatológicos no han podido demostrar cambios estructurales en el cerebro. Si bien, no existe un modelo animal, el síndrome que se presenta frente a un alto nivel de estrés en los caballos, llamado síndrome de automutilación equina, tiene similitudes con el ST.

En la modulación de esta vía, entre otros neurotransmisores, se ha involucrado a la noradrenalina y a la dopamina. Es conocido el rol de la estimulación dopaminérgica en la memoria de trabajo espacial; por el contrario, el bloqueo de los receptores D1, se ha relacionado con déficit en este tipo de memoria. La noradrenalina mediada por receptores alfa 2, cuyos agonistas más reconocidos son la clonidina y la guanfacina, mejoran la memoria de trabajo, en tanto, el bloqueo de estos receptores con yohimbina, la empeora.

La exposición a un estrés moderado aumenta la dopamina a nivel del córtex pre-frontal, extendiéndose al cuerpo estriado; cuando el nivel de estrés es mayor, puede afectar la memoria de trabajo. La noradrenalina mediada por receptores alfa 1 también jugaría un rol importante en este mecanismo; el bloqueo de los receptores D1 y/o alfa 1 prevendría los efectos deletéreos del estrés en la memoria de trabajo. La modulación de la neurotransmisión mediante el agonismo alfa 2 o dopamina 2 a nivel pre-sináptico disminuirían el recambio de dopamina y noradrenalina, aminorando la excitabilidad de la corteza a nivel prefrontal y estriatal, mejorando la memoria de trabajo y los tics en los pacientes con ST.

En 1998, se describe una entidad conocida como PANDAS o alteraciones neuropsiquiátricas pediátricas autoinmunes asociadas a infecciones por estreptococo. La teoría propone que la producción de anticuerpos contra el estreptococo beta-hemolítico grupo A produciría una reacción cruzada con tejido de los ganglios de la base que resultarían en un comienzo brusco de síntomas del ST, con un mecanismo similar al de la fiebre reumática en el Corea de Sidenham.

Ello, hasta la fecha, es un tema controvertido.

## ROL DE LA GENÉTICA

El síndrome de Tourette ocurre en todas las culturas y razas. Aunque las bases familiares

para el síndrome están bien establecidas, las bases genéticas aún son poco claras. Lo que sí se puede afirmar es que este síndrome no puede ser explicado por una mutación genética simple.

Existe una mayor susceptibilidad genética probablemente con un patrón de herencia dominante, con diferente influencia para distintos genes. La interacción del ambiente y estos genes parece determinar la forma de expresión de este síndrome. Los factores ambientales que han demostrado relevancia son: el sexo, cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres; factores prenatales, como bajo peso de nacimiento y el estrés emocional de la madre como un factor no específico.

Cuando ambos padres tienen tics y/o comorbilidad relacionada, la probabilidad que el niño presente Tourette aumenta de manera significativa. En un seguimiento de cinco años, estos niños tienen cinco veces más posibilidades de expresar la enfermedad que aquellos que sólo tienen un padre con tics y/o comorbilidad.

## Impacto emocional en los pacientes

Los pacientes que poseen este cuadro clínico tienden a presentar angustia en relación a sus síntomas. Sienten gran incomodidad por el descontrol de sus cuerpos y ser permanentemente el centro de atención debido a movimientos o sonidos que son incontrolables por ellos.

La gente que los rodea no conoce la enfermedad y emiten críticas como: “por qué no puedes detenerte” o “lo haces para llamar la atención”. Todas estas frases van afectando la emocionalidad del niño que, termina, con una autoestima disminuida y con riesgo de sufrir un cuadro depresivo por la falta de comprensión y aislamiento social.

Por ello, es de gran importancia hacer un diagnóstico certero de la patología y un tratamiento global y multidisciplinario. El médico debe observar tanto al individuo como su entorno y la interacción que existe entre ambos.

Ninguna terapia por sí sola es efectiva. Cuando se trata al paciente de forma aislada, sin evaluar su entorno, lo más probable es que el tratamiento no sea satisfactorio.

Desde este punto de vista, se plantearán las diferentes alternativas terapéuticas y cómo la terapia cognitivo conductual ofrece una mirada global a la problemática que plantea el paciente.

## Tratamiento

El ST no tiene cura y el tratamiento es sólo sintomático. Desde el inicio de la consulta hay que explicar esto claramente a los padres, para no crear falsas expectativas. Ningún tratamiento elimina completamente los síntomas y éste debe ser adaptado a cada individuo.

### 1) Psicoeducación

Una de las partes más importantes del tratamiento es la psicoeducación sobre la patología: qué es el ST, en qué consisten los síntomas, cómo se adquiere, qué es lo que podemos esperar de la enfermedad, del tratamiento y contestar todas las preguntas que surjan en la consulta médica.

En general, ello disminuye mucho la ansiedad de los familiares y ayuda a reparar los sentimientos de culpa que han surgido durante el curso de la enfermedad.

Muchas veces, cuando la patología no es tan severa, basta con la educación como medida terapéutica. El tratamiento de este síndrome debe estar orientado al manejo de los tics y la comorbilidad en relación a los eventuales beneficios o disminución de los tics.

En relación a los medicamentos, una buena estrategia es usar mínimas dosis efectivas con incrementos paulatinos y pequeños. No hay una relación clara entre la dosificación y la respuesta al tratamiento, probablemente, por efecto de los factores ambientales que modulan la aparición de los tics. La evolución de la enfermedad por naturaleza es fluctuante, por lo que la mejoría o empeoramiento pueden ser independientes de la medicación.

### *Lista de medicamentos para manejo de los tics:*

1. Neurolépticos
  - a. Haloperidol
  - b. Primozida
  - c. Risperidona
  - d. Ziprasidona
  - e. Aripiprazol
  - f. Tetrabenazina
2. Agonistas dopaminérgicos
  - a. Pergolide

3. Alfa adrenérgicos

- a. Clonidina

4. Agonistas GABA

- a. Baclofeno
- b. Benzodiazepina
- c. Clonazepam

### *Modulación del sistema dopaminérgico*

Neurolépticos típicos cuya acción está mediada por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos:

Haloperidol, es derivado de butirofenona, esencialmente bloqueador de los receptores D2. Es muy utilizado para el tratamiento del ST. Existen múltiples reportes de su efectividad, pues aminora los tics entre el 70 y el 90% de los casos. Su alta frecuencia de eventos adversos, cercanos al 80% de los casos tratados, hace que sólo entre un 20 a 30% de los pacientes mantenga tratamientos prolongados con estos fármacos.

Pimozide, un derivado de la difenilbutilperidina, antagonista dopaminérgico con preferencia de receptores D1, tiene una eficacia levemente inferior al haloperidol. Sin embargo, presenta menos eventos adversos: a dosis terapéuticas su efectividad alcanza el 70% de los casos; mientras que los eventos adversos, que motivan a discontinuar el tratamiento, llegan sólo al 8%.

Otros neurolépticos de uso común son sulpiride y tiapride, los cuales, varían en cuanto a su perfil de efectividad y eventos adversos, sin que ninguno se imponga claramente sobre el otro.

### *Neuroléptico atípicos*

Esta nueva generación de neurolépticos se caracteriza por presentar menos efectos adversos de tipo extrapiramidal. Sin embargo, las experiencias son limitadas por su reciente introducción.

Risperidona, es un derivado benzisaxazole con gran afinidad por los receptores HT-2a y una menor afinidad a los D2 que el haloperidol. Su efectividad para disminuir los tics es cercana al 40% y beneficia el manejo de los trastornos obsesivo-compulsivos.

Clozapina, derivado de la dibenzodiazepina, es un potente inhibidor de receptores 5-HT-2a, 5-HT2c, 5-HT-3 y débil bloqueador de receptores D1-4. Es considerado el prototipo

de los neurolépticos atípicos con una incidencia de efectos adversos extrapiramidales mínima. Sin embargo, requiere de monitorización hematológica ya que induce agranulocitosis en cerca del 1% de los casos. Series pequeñas no logran demostrar un efecto consistente.

Deben ser probados otros neurolépticos atípicos, como la ziprazidona.

Recientemente, se ha reportado el uso de una nueva clase de neurolépticos bloqueadores parciales de los receptores dopaminérgicos, como el aripiprazol.

La tetrabenazina, un derivado de benzoquinolizina, que repleta el almacenaje presináptico de monoamina, bloqueador de los receptores post sinápticos de dopamina. Es un fármaco útil para el control de los tics.

Los eventos adversos de los neurolépticos son múltiples y se manifiestan en diferentes esferas. Según el perfil de cada neuroléptico, se pueden clasificar según los receptores que bloquean: efectos anticolinérgicos por bloqueo de receptores antimuscarínicos, como boca seca, visión borrosa, taquicardia, constipación, retención urinaria, impotencia; efectos antiadrenérgicos, por bloqueo de receptores Alpha-1, como hipotensión ortostática, taquicardia, sedación; efecto antihistamínico: sedación, aumento de peso; efecto antidopaminérgico por bloqueo de receptores D2; bloqueo receptores D2 mesolímbico: síndrome inhibición de la conducta; bloqueo receptores D2 hipotalámicos: elevación prolactina, galactorrea; bloqueo receptores D2 ganglio de la base: distonías agudas, síndrome neuroléptico maligno, parkinsonismo, diskinesias tardías, acatisia.

Los agonistas dopaminérgicos como el pergolide y más recientemente el ropirinol y la levodopa han demostrado ser efectivos para el manejo de los tics con una efectividad mayor al 75% de los casos. Un dato de interés es que, aquellos pacientes que presentan asociado un síndrome de piernas inquietas, tendrían una mejor respuesta.

Las benzodiazepinas actúan primariamente como agonistas alfa 2 adrenérgicos y además como gabaérgicos; su efectividad ha sido demostrada. Los pacientes con ST leve responden de igual forma a la clonidina que al clonazepam, sin embargo, los pacientes con cuadros más severos requieren de otros fármacos.

## DÉFICIT ATENCIONAL

El medicamento de elección para el manejo del déficit atencional en pacientes con ST es la clonidina. El uso de psicoestimulantes, en estas personas, no tiene contraindicación pero se deben usar con precaución.

Listado de alternativas terapéuticas para déficit atencional:

1. Psicoestimulantes:
  - a. Anfetamina
  - b. Metilfenidato
2. Alfa adrenérgicos:
  - a. Clonidina
3. Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina:
  - a. Atomoxetina
4. Antidepresivos:
  - a. Desipramina
  - b. Bupropión
5. Agonistas dopaminérgicos:
  - a. Pergolide

Clonidina es un agonista adrenérgico con afinidad a los receptores alfa-2 y es el medicamento de primera elección en los niños con déficit atencional y ST. Su efectividad alcanza del 50 al 70% en el control, déficit atencional, trastornos obsesivos-compulsivos y tics. Los síntomas que mejor responden a este fármaco son los problemas de comportamiento, como la impulsividad y la hiperactividad, alcanzando su máximo beneficio a los seis meses.

No se desarrolla tolerancia a este fármaco y el retiro súbito puede producir crisis de hiperactividad. Los efectos colaterales son mareo, depresión, bradicardia, entre otros. Se recomienda monitorizar el pulso, presión arterial y electrocardiograma previo a su inicio.

El uso de psicoestimulantes en niños con ST ha sido evaluado extensamente. Por seguridad se deben tomar algunas precauciones, como la introducción en dosis bajas e incrementos lentos, de modo que si aparecen tics o éstos se exacerban, bajar las dosis. Se recomienda esperar al menos dos semanas antes de hacerlo, debido a que hay niños que, al iniciar la terapia, incrementan los tics para luego disminuir.



Todas las series indican mejoría en los síntomas de déficit atencional e hiperkinesia, sin embargo, algunos reportan aumento de la agresividad, de las conductas obsesivas compulsivas y de los tics. En pocos casos ello ha motivado la suspensión de la terapia.

Se debe considerar que el uso simultáneo de metilfenidato y clonidina tiene cuatro reportes de muerte súbita por lo que no se aconseja la asociación. El uso de clonidina no está recomendado en pacientes con enfermedades cardiovasculares concomitantes.

## Terapia Cognitivo Conductual (TCC)

En la práctica médica actual muchos de los tratamientos se basan en el modelo biológico. Éste nos explica, mediante las alteraciones fisiológicas individuales, la existencia de diferentes cuadros clínicos.

En este modelo se basan muchos de los tratamientos actualmente disponibles para el ST.

### *Ejemplo:*

En el ST existe una hiperfunción de vías cortico estriado-talamocorticales, en la cuales se produce un aumento de la dopamina, por lo tanto, la terapia sería un neuroléptico típico cuya acción está mediada por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos.

Este modelo ataca la raíz del problema, pero nunca se plantea que el sujeto está inserto en un medio y que éste interactúa de forma constante con el individuo, modulando su sintomatología y, por lo tanto, moldeando la expresión de la enfermedad y la progresión de ésta.

Desde esta premisa se construye la alternativa de la TCC. Ésta plantea que los tics varían notablemente según el ambiente y el clima emocional del paciente y que, si se logra abarcar también esta dimensión, el resultado debería ser evidente.

Otro elemento importante que se ha verificado a través de la investigación, que para el caso específico de los tics, se produce el siguiente fenómeno: el tic es precedido por una urgencia, al realizar el tic, la urgencia desaparece y el paciente experimenta alivio. Por lo tanto, el alivio tiene un feedback positivo sobre el tic y, a su vez, el tic es un modulador de la urgencia (Imagen 1).

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede afirmar que: si se logra que la urgencia desaparezca

definitivamente, no sólo al realizar el tic, éste también terminaría por desaparecer.

### *Elementos de la TCC*

La TCC plantea un manejo ambiental mediante un estudio funcional del paciente, que permite conocer todas las instancias en las que aparecen los tics y como el niño y la familia reacciona al respecto.

### *Ejemplo:*

Juan, de 8 años, llega a su casa luego del colegio donde ha tenido que realizar una presentación frente a todo el curso. El niño llega estresado, se va a la pieza del televisor donde está su hermana de 12 años viendo un programa y comienza a tener tics vocales fuerte y repetidos.

La hermana le grita que se calle. Debido a los gritos aparece la madre y manda a la hermana castigada a la pieza. Se acerca a Juan lo abraza, le habla cariñosamente y le dice que se tranquilice y que vea televisión.

Como antecedentes tenemos que el niño está ansioso por la presentación realizada en el colegio, las consecuencias de sus tics son que castigan a la hermana, tiene la atención de la madre y televisor para él solo.

Todo lo ocurrido en esta ocasión resulta positivo para el niño y, por lo tanto, perpetúa la existencia de los tics. El manejo de las situaciones debería mostrar una disminución inicial importante en la frecuencia a intensidad de los tics.

Por otro lado, la TCC propone el “Habit Reversal” que consiste en tomar conciencia de los tics y luego crear respuestas competitivas a éstos.

La respuesta competitiva debe ser un movimiento que sea incompatible con los tics, que se pueda mantener por un tiempo y que sea imperceptible por los demás.

### *Ejemplo:*

El tic es estirar y levantar el brazo derecho. En este caso, la respuesta competitiva sería tomar el brazo derecho con el izquierdo a nivel del codo y presionar ligeramente el brazo derecho contra el cuerpo.

Los pacientes deben realizar la respuesta competitiva preferentemente frente a la aparición de la urgencia, pero también se puede hacer durante o después del tic. Esto, en el tiempo

y gracias a la plasticidad neuronal, disminuye notablemente la aparición de la urgencia y por ende de los tics.

En lo práctico, el tratamiento consta de 8 a 11 sesiones, una vez a la semana, con un psicólogo entrenado, que le enseña a los padres cómo comportarse frente a los tics, cómo enfrentar los problemas a los que se enfrentan en la cotidianidad y le enseña al niño a conocer sus tics, los detonantes, atenuantes y diferentes técnicas para controlarlos.

En cuanto a la efectividad de la terapia, ésta demostró una disminución en la escala global de severidad de tic de Yale de 4 puntos versus el grupo control. Esta diferencia es de similar magnitud que la lograda con antipsicótico versus placebo.

Con respecto a la durabilidad de la terapia, el 87% de los niños demostró tener el mismo puntaje en la escala global de severidad de tic de Yale, después de seis meses de la última sesión.

### TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS

Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina son la primera alternativa terapéutica para el manejo de los trastornos obsesivos-compulsivos. Éstos son efectivos también en manejar la depresión y tienen menos efectos adversos que los antidepresivos tricíclicos. El efecto sobre los síntomas obsesivo-compulsivos se obtiene en dosis más altas que las antidepresivas.

La fluoxetina es bien tolerada pero puede producir transitoriamente activación de la conducta. Logra reducir los síntomas obsesivos en un 80% de los casos, no demostrando efectividad sobre los tics. La asociación de clonidina con fluoxetina es una alternativa para el manejo de paciente con tics y trastornos obsesivos-compulsivos severos. Los efectos secundarios más relevantes de estos fármacos son gastrointestinales, dolores de cabeza, inquietud, ansiedad.

Listados de fármacos utilizados en el manejo de los trastornos obsesivos compulsivos:

1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
  - a. Citalopram
  - b. Fluoxetina
  - c. Paroxetina
  - d. Sertralina
2. Antidepresivos tricíclicos
  - a. Clomipramina
  - b. Desipramina
  - c. Imipramina
  - d. Nortriptilina
3. Benzodiazepina
  - a. Clonazepam

Medicamento	Dosis inicial (mg día)	Rango terapéutico (mg día)	Indicaciones		
			Tics	TOC	SDA
Haloperidol	0.25 a 0.5	2 a 10	+++		
Risperidona	0.25 a 1	0.5 a 6	+++	++	
Ziprasidona	20	40 a 160	+++	++	
Tetrabenazina	12,5	25 a 100	+++		
Clonidina	0.025 a 0.05	0.5 a 4	++	++	+++
Ropirinol	0.25	0.25 a 1	+++		+
Fluoxetina	20	20 a 60		+++	
Metilfenidato	0.15 mg/kg	0.3 mg/kg			+++
Clomipramina	25	3 mg/kg		+++	
Imipramina	25	2.5 a 5 mg/kg		+++	++

## Reference List

- Anca, M. H., N. Giladi, and A. D. Korczyn. "Ropinirole in Gilles de la Tourette syndrome." *Neurology* 62.9 (2004): 1626-27.
- Barr, C. L., et al. "Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome." *Am.J.Med.Genet.* 88.4 (1999): 437-45.
- Cath, D. C., et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment." *Eur. ChildAdolesc.Psychiatry* 20.4 (2011): 155-71.
- Chappell, P. B., et al. "Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: preliminary clinical experience." *J.Am.Acad.ChildAdolesc.Psychiatry* 34.9 (1995): 1140-46.
- Debes, N. M., H. Hjalgrim, and L. Skov. "The presence of comorbidity in Tourette syndrome increases the need for pharmacological treatment." *J.Child Neurol.* 24.12 (2009): 1504-12.
- Eddy, C. M., et al. "Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome." *MovDisord.* (2010).
- Fernandez-Alvarez, E. "[Comorbid disorders associated with tics]." *Rev.Neurol.* 34 Suppl 1 (2002): S122-S129.
- Gilbert, D. L. and R. Kurlan. "PANDAS: horse or zebra?" *Neurology* 73.16 (2009): 1252-53.
- Hariz, M. I. and M. M. Robertson. "Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation." *Eur.J.Neurosci.* 32.7 (2010): 1128-34.
- Jankovic, J. "Recent advances in the management of tics." *Clin.Neuropharmacol.* 9 Suppl 2 (1986): S100-S110.
- "Diagnosis and classification of tics and Tourette syndrome." *Adv.Neurol.* 58 (1992): 7-14.
- "Botulinum toxin in the treatment of dystonic tics." *MovDisord.* 9.3 (1994): 347-49.
- "Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics." *Neurol.Clin.* 15.2 (1997): 267-75.
- Jankovic, J. and S. Fahn. "The phenomenology of tics." *MovDisord.* 1.1 (1986): 17-26.
- Jankovic, J., D. G. Glaze, and J. D. Frost, Jr. "Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome." *Neurology* 34.5 (1984): 688-92.
- Kastrup, A., et al. "Treatment of tics in tourette syndrome with aripiprazole." *J.Clin.Psychopharmacol.* 25.1 (2005): 94-96.
- Kurlan, R. "Methylphenidate to treat ADHD is not contraindicated in children with tics." *MovDisord.* 17.1 (2002): 5-6.
- "Tourette's syndrome: are stimulants safe?" *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.* 3.4 (2003): 285-88.
- Kurlan, R., et al. "Familial Tourette's syndrome: report of a large pedigree and potential for linkage analysis." *Neurology* 36.6 (1986): 772-76.
- Kurlan, R., D. Johnson, and E. L. Kaplan. "Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study." *Pediatrics* 121.6 (2008): 1188-97.
- Kurlan, R., D. Lichter, and D. Hewitt. "Sensory tics in Tourette's syndrome." *Neurology* 39.5 (1989): 731-34.
- Kurlan, R., et al. "Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education." *Neurology* 57.8 (2001): 1383-88.
- Leckman, J. F., et al. "Phenomenology of tics and natural history of tic disorders." *Adv.Neurol.* 85 (2001): 1-14.
- Lyon, G. J., et al. "Tourette's Disorder." *Curr.Treat.Options.Neurol.* 12.4 (2010): 274-86.
- Palumbo, D., A. Maughan, and R. Kurlan. "Hypothesis III. Tourette syndrome is only one of several causes of a developmental basal ganglia syndrome." *Arch.Neurol.* 54.4 (1997): 475-83.
- Piacentini, J., et al. "Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial." *JAMA* 303.19 (2010): 1929-37.
- Robertson, M. M. "Gilles de la Tourette syndrome: the complexities of phenotype and treatment." *Br.J.Hosp.Med.(Lond)* 72.2 (2011): 100-07.
- Robertson, M. M., et al. "Obsessive compulsive behaviour and depressive symptoms in young people with Tourette syndrome. A controlled study." *Eur.ChildAdolesc.Psychiatry* 11.6 (2002): 261-65.

- Robertson, M. M., V. Eapen, and A. E. Cavanna. "The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective." *J.Psychosom.Res.* 67.6 (2009): 475-83.
- Robertson, M. M., M. R. Trimble, and A. J. Lees. "The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome. A phenomenological analysis." *Br.J.Psychiatry* 152 (1988): 383-90.
- Scahill, L., L. Barloon, and L. Farkas. "Alpha-2 agonists in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder." *J.ChildAdolesc.Psychiatr.Nurs.* 12.4 (1999): 168-73.
- Scahill, L., et al. "A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome." *Neurology* 60.7 (2003): 1130-35.
- Scahill, L., et al. "Fluoxetine has no marked effect on tic symptoms in patients with Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study." *J.ChildAdolesc.Psychopharmacol.* 7.2 (1997): 75-85.
- Shahed, J., et al. "GPI deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities." *Neurology* 68.2 (2007): 159-60.
- Spencer, T. J., et al. "Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome." *J.Atten.Disord.* 11.4 (2008): 470-81.
- Trimble, M. R., et al. "Vocal tics in Gilles de la Tourette syndrome treated with botulinum toxin injections." *MovDisord.* 13.3 (1998): 617-19.
- Wood, B. L., et al. "Pilot study of effect of emotional stimuli on tic severity in children with Tourette's syndrome." *MovDisord.* 18.11 (2003): 1392-95.

# Distonía

## Definición

La distonía es un movimiento involuntario anormal, repetitivo, lento, que provoca torsión y/o posturas anormales. Se produce por la contracción de músculos agonistas, es decir, que actúan favoreciendo el movimiento y los antagonistas, músculos que actúan contrarios al movimiento en ejecución. Estos últimos normalmente deberían relajarse, facilitando la acción de los músculos agonistas.

## Epidemiología

No se disponen de investigaciones epidemiológicas nacionales. Según los estudios de población en Rochester (Minnesota, USA) se estima una prevalencia de 1,8 por 100.000 habitantes para la distonía generalizada y de 24,8 para las distonías focales, lo que nos da una cifra global de un paciente con distonía por cada 3.000 habitantes.

## Evaluación clínica

La evaluación de los pacientes con cuadros distónicos debe considerar:

- Antecedentes familiares
  - Historia familiar detallada, debido a la importancia genética que puede tener la enfermedad.
- Antecedentes personales
  - Historia de exposición a toxinas o fármacos, traumatismos.
- Historia clínica
  - Perfil temporal de instalación, relación con exposición a potenciales factores desencadenantes. Tiempo de evolución de cuadro. Forma de inicio y evolución en el segmento comprometido.
- Examen físico general y neurológico
  - El examen neurológico ayuda a confirmar excluir la presencia de síntomas o signos neurológicos que pueden orientar el diagnóstico:
    - Alteraciones oculares
      - Atrofia del nervio óptico
      - Anormalidades retinales
    - Parkinsonismo
    - Mioclono
    - Compromiso de la coordinación o de movimientos voluntarios (ataxia)
    - Espasticidad
    - Debilidad muscular
    - Demencia
    - Convulsiones

## Características clínicas de la distonía:

- La velocidad de contracción puede ser lenta o rápida, pero el punto más alto del movimiento es sostenido.
- Las contracciones casi siempre tienen un patrón de dirección, torsión o de asumir posturas.
- La predictibilidad de los movimientos incluye uno o más regiones corporales.
- Es usual que empeore durante los movimientos voluntarios (distonía de acción) o puede estar presente sólo con acciones específicas (por ejemplo, escribir). Curiosamente, ciertas acciones pueden mejorar la distonía - distonía paradójica - (por ejemplo, es frecuente que hablar mejore la distonía oromandibular).
- Puede progresar y comprometer más regiones corporales y aparecer con más acciones y de forma final aparecer en reposo (es raro que se presente la distonía de reposo).
- Usualmente varía con cambios en las posturas.
- Empeora con el estrés y fatiga; mejora con el reposo, sueño e hipnosis.
- Los trucos sensitivos (táctiles o propioceptivos) disminuyen las contracciones (tocarse la mejilla mejora la distonía cervical, tocarse la ceja mejora el blefaroespasmio).

## En la evaluación de la distonía se debe considerar:

1. Edad aparente de inicio.
2. Distribución corporal.
3. Presencia de la distonía en situaciones específicas.
4. Presentación del fenómeno de "overflow".
5. Si está presente en el reposo.
6. Si ciertos "trucos sensitivos" suprimen de forma temporal los movimientos distónicos.

Es ideal que el examinador realice movimientos pasivos de los segmentos corporales afectados, debe palpar cuidadosamente las contracciones musculares y preguntar al paciente si el área afectada adopta diversas posiciones o posturas anormales. Ello es necesario para determinar los grupos musculares afectados.

### Clasificaciones

Las distonías se clasifican según la edad en que se inician, la causa o según los segmentos afectados. Cuanto más precoz es el inicio, mayor posibilidad de generalización y severidad del cuadro distónico. En los casos que se inicia en edad adulta, predominan las formas focales y es poco frecuente la generalización.

Desde un punto de vista etiológico, en los cuadros de inicio en la infancia se deben descartar los defectos metabólicos. En los adultos son más comunes las enfermedades idiopáticas.

La clasificación según los segmentos afectados es de gran utilidad para un enfoque terapéutico. Los cuadros generalizados se benefician de una terapia sistémica o quirúrgica, en tanto, la primera opción en los focales es el uso de la toxina botulínica.

### Clasificación de la distonía

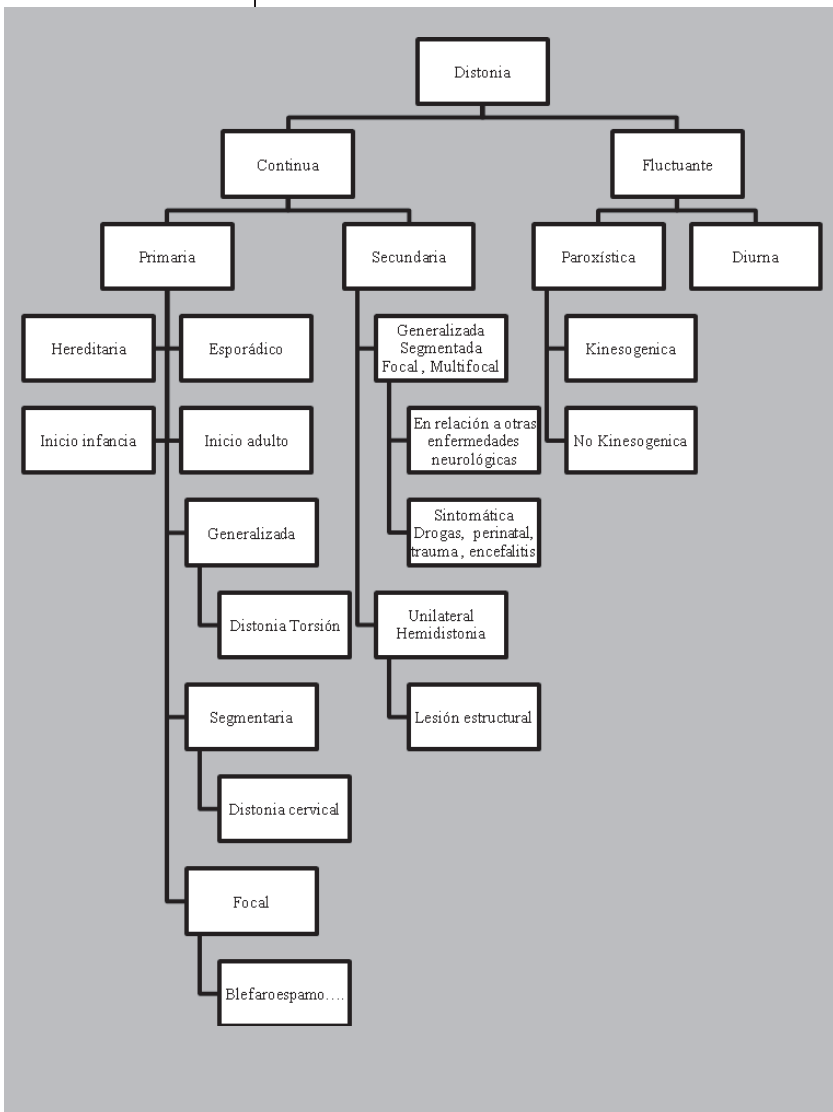
#### Según edad de inicio

- Inicio precoz ( $\leq 26$  años): En general, empieza en una pierna o brazo y progresa comprometiéndose otras regiones.
- Inicio tardío ( $> 26$  años): Es común que empiece en el cuello, músculos craneales (incluidas cuerdas vocales) o brazo y tiende a permanecer localizada.

#### Según distribución corporal

- Focal: existe un sólo segmento corporal comprometido (calambre del escribiente, blefaroespasmos, distonía cervical, disfonía espasmódica).
- Segmental: existe compromiso de segmentos contiguos (cara y mandíbula, distonía cervical y calambre del escribiente).
- Multifocal: no existe compromiso de segmentos contiguos (brazo y pierna, si es ipsilateral se denomina hemidistonia; blefaroespasmos y calambre del escribiente).
- Generalizada: existe compromiso de ambas piernas y al menos una región corporal más o ambos brazos.

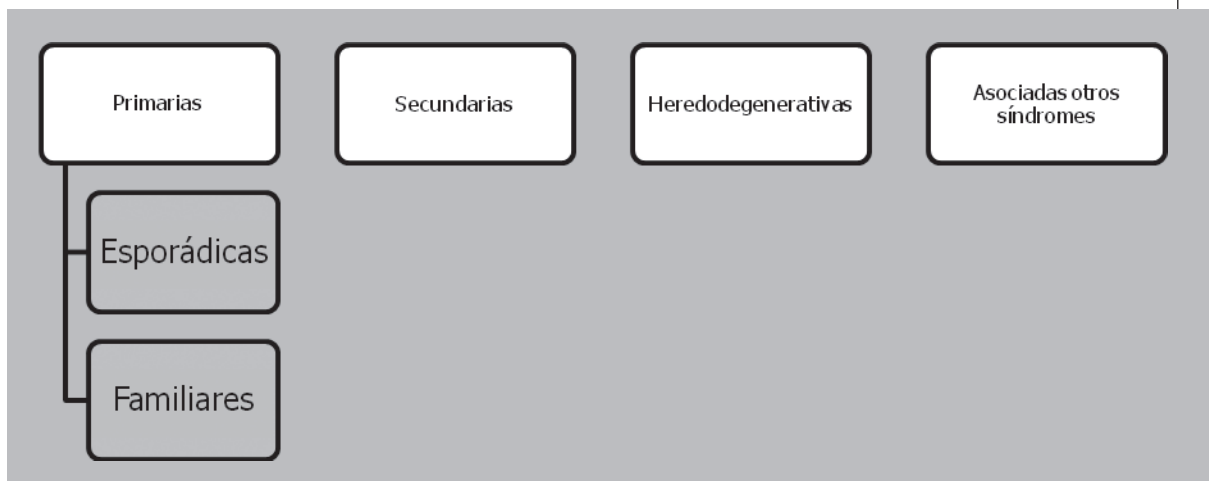
Históricamente las causas han sido divididas en dos grandes grupos: idiopáticas o primarias, que comprenden formas esporádicas y familiares; y sintomáticas o secundarias que constituyen cerca de una cuarta parte de los casos y, en los cuales, es posible identificar una causa. Con el mapeo de los genes de la distonía idiopática o primaria y la identificación del gen de la distonía de inicio precoz (DYT1), el término descriptivo idiopático ha sido reemplazado de manera progresiva por primario.



Los criterios usados para distinguir una distonía primaria de otras categorías causales son: presencia de distonía como único trastorno (excepto temblor) atribuido directamente a esta condición; ausencia de neuroimágenes o de otros exámenes de laboratorio alterados (RM de cerebro, disminución de ceruloplasmina) que puedan sugerir otra causa de distonía; una prueba negativa para dosis pequeñas de L-dopa (menos de 300 mg/día) para excluir una distonía que responde a L-dopa; ausencia de una historia clínica que sugiera una causa exógena o adquirida de distonía (uso de neurolépticos, asfixia perinatal).

Los pacientes que no cumplan estos criterios son clasificados como portadores de una distonía secundaria. Éstos incluyen los trastornos hereditarios “distonía-plus”, enfermedades degenerativas hereditarias, trastornos degenerativos con etiologías complejas y condiciones adquiridas. Muchas de las distonías secundarias presentan lesiones de los ganglios basales pero también de otras regiones, especialmente del tálamo.

Además, la distonía es una característica frecuente de estados de deficiencia de dopamina y especialmente cuando ocurre en la infancia y adolescencia (por ejemplo, distonía que responde a L-dopa por deficiencia de GCH1, o distonía asociada a la mutaciones de la parkina).



## Clasificación de la distonía según la causa

### I. Primarias (idiopáticas):

a) Infancia o adolescencia, inicio en extremidad (con progresión a otras regiones del cuerpo, en especial, extremidades).

DYT1 y otros genes aún no localizados en DYT2.

b) Fenotipo mixto (familias con inicio en adolescencia y adultez. El comienzo es en el brazo, cuello o músculos craneales y, en ocasiones, con progresión a otras regiones).

DYT6

DYT13

c) Inicio cervical, craneal o braquial en adultez (permanecen localizadas).

DYT7

### II. Distonías secundarias:

A) Asociadas con síndromes neurológicos hereditarios.

#### 1. Distonía Plus:

similar a la distonía primaria, donde no existe una enfermedad degenerativa definitiva. La distonía es la característica clínica predominante, pero existen otros signos clínicos además de ésta.

Distonía que responde a L-dopa

Por mutaciones GTP Ciclohidrolasa I (GCH1) DYT5

DYT14 similar a DYT5

Otras alteraciones de la bioproteína  
Mutaciones de la tirosina hidroxilasa  
Mioclono-distonía  
Por mutaciones de epsilon-sarcoglicano  
DYT11  
DYT15  
Distonía-parkinsonismo de rápido inicio  
DYT12

**2. Otros trastornos hereditarios pero asociados a cambios cerebrales morfológicos.**

Autosómicos dominantes

- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Machado-Joseph/SCA3
- Otros subtipos de SCA (2, 6, 17)
- Calcificaciones familiares ganglios basales (Fahr)
- Demencia fronto-temporal
- DRPLA
- Neuroferritinopatía

Autosómicos recesivos

- Parkinsonismo juvenil (parkina)
- Enfermedad de Wilson
- Acidemiaglutárica
- NBIA (Hallervorden-Spatz)
- Gangliosidosis (GM1, GM2)
- Leucodistrofia metacromática
- Homocistinuria
- Acidemia propionónica
- Aciduria metilmalónica
- Neimann Pick tipo C (NPC1)
- Lipofuscinosis cerosa
- Ataxia-telangiectasia
- Ataxia con deficiencia de vitamina E
- Ataxia recesiva con apraxia ocular
- Neuroacantocitosis

Recesivo ligado al cromosoma-X

- Lubag (distonía-parkinsonismo ligado al X), DYT3
- Síndrome de Lesch-Nyhan

Sordera/distonía  
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher  
Mitocondriales  
MERRF/MELAS  
Enfermedad de Leber

**B) Debidas a causas adquiridas o exógenas**

Daño cerebral perinatal  
Encefalitis, infecciones y post-infecciones  
Síndromes paraneoplásicos  
Traumatismo de cráneo  
Mielinolisis pontina  
Síndrome primario de antifosfolípidos  
Enfermedad cerebro vascular

**Tumor**

Esclerosis múltiple  
Daño o lesión de la columna cervical  
Daño periférico  
Distrofia simpática refleja

**Drogas**

Bloqueadores de receptores de dopamina (agudos o tardíos)

Pseudo-distonía: la contracción y postura muscular imita a la distonía, pero, es secundaria a causas ortopédicas o de otro tipo.

Sandifers  
Torticollis muscular congénita  
Síndrome de Stiff-Person  
Psicogénicas

**C) Distonía debida a trastornos parkinsonianos degenerativos de etiología no conocida.**

Enfermedad de Parkinson  
Parálisis supranuclear progresiva  
Atrofia multisistémica  
Degeneración córtico-basal

**D) Distonía es la característica de otros trastornos discinéticos**

Tics  
Trastornos paroxísticos: distonía paroxística cinesigésica (DYT10)



Coreoatetosis paroxística (DYT8)

Coreoatetosis episódica (DYT9)

inferiores o superiores progresando hasta comprometer el tronco. Las de inicio tardío, es decir, mayores de 28 años y en promedio a los 45 años, comienzan con frecuencia en la región cervical o en los músculos craneales y tiende a tener una distribución más localizada o focal.

## Distonías primarias

En las distonías primarias lo principal del cuadro es el fenómeno distónico, pudiendo asociarse a temblor. La historia clínica y los datos de laboratorio no sugieren un cuadro secundario o heredodegenerativo. Clínicamente se pueden dividir según la edad en que se inician los síntomas: inicio temprano, antes de los 28 años. En promedio, a los nueve años, en general, la distonía se presenta primero en las extremidades

La mayor parte de ellas son hereditarias de tipo autosómica dominante, de penetración incompleta ligada al cromosoma 9 fragmentos q32-q34 llamado el gen DYT-1. Existe un amplio espectro clínico de presentación dependiendo de la edad de inicio. Si bien, uno de los genes más frecuentes es el DYT 1, se han descrito otros a considerar, lista que se ha ido incrementando en los últimos años.

## Clasificación genética de la distonía

Nombre	Sede	Transmisión	Fenotipo	Gen
DYT1	9q34	AD	Inicio precoz en extremidad	TorsinA
DYT2	NP	AR	Inicio precoz	NI
DYT3	Xq13.1	XR	Distonía/parkinsonismo filipino	NI
DYT4	NP	AD	Disfonía de susurro	NI
DYT5	14q22.1	AD	Parkinsonismo/DRD	GCH1
DYT6	8p21	AD	Mixto, en adolescencia o adultez	NI
DYT7	18p	AD	Distonía cervical del adulto	NI
DYT8	2q33-25	AD	Coreoatetosis paroxística	NI
DYT9	1p21	AD	Coreoatetosis episódica/ataxia con espasticidad	NI
DYT10	16	AD	Distonía paroxística cinesigésica	NI
DYT11	7q21	AD	Mioclonodistonia	□ sarcoglicano
DYT12	19q13	AD	Distonía parkinsonismo de inicio rápido	NI
DYT13	1p36	AD	Distonía cervical/craneal/braquial	NI
DYT14	14q13	AD	DRD	NI
DYT15	18p11	AD	Mioclonodistonia	NI

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; DRD: distonía que responde a L-dopa; NI: no identificado

## Distonías asociadas a otros síndromes

Podemos separar un grupo de cuadros distónicos que se han asociado a otros síndromes como el parkinsonismo, también conocidas como distonías que responden a levodopa o enfermedad de Segawa, y otro grupo son las asociadas a mioclonías.

### • Con Parkinsonismo

– Distonías que responden a L-dopa (DRD)

- Déficit de GTP Ciclohidrolasa I (DYT5 14q22.1)

- Déficit de tirosina hidroxilasa (cromosoma 21)
- Otros déficit de biopterina
- Distonías que responden agonistas dopaminérgicos (DARD)
  - Déficit de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos

### • Con mioclonías que responden al alcohol

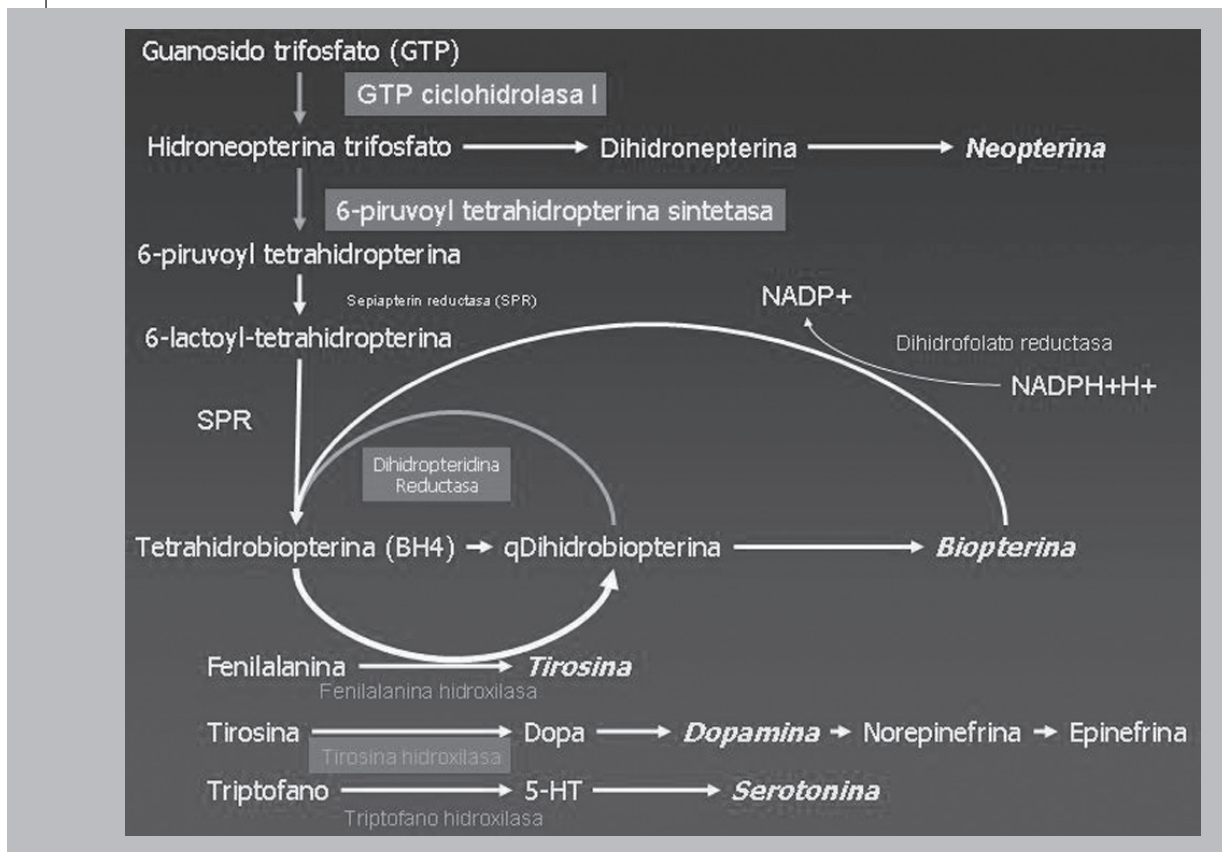
### Distonía que responde a levodopa

La presentación clásica de esta enfermedad, hereditaria autosómica dominante de gran variabilidad en su expresión, predomina en un cuadro distónico si se inicia en la infancia y en un parkinsonismo si se inicia en la edad adulta. Ambas formas clínicas tienen una excelente y sostenida respuesta, en el tiempo, a bajas dosis de levodopa.

La más frecuente es debida al déficit de GTP Ciclohidrolasa, que explica menos del 50% de los casos, autosómica dominante (DYT5 14q22.1) con mutaciones múltiples. La penetrancia es incompleta, de aproximadamente un 30%, por lo que el 50% de los casos no tiene antecedentes familiares. Es más frecuente en mujeres que hombres (3-4: 1).

Los casos que se inician en la infancia, entre los 6 a 12 años, es común que presenten marcha en punta de pies, pie estriatal (ortejo mayor extendido), hiperreflexia y clara mejoría de los síntomas con el sueño. En los pacientes que presentan parálisis cerebral con elementos distónicos, puede ser difícil el diagnóstico diferencial por lo que es recomendable tratarlos con levodopa como prueba.

Si se inicia en la adultez, se presenta en forma de un parkinsonismo que responde muy bien al uso de dosis bajas de levodopa. Se debe hacer énfasis en preguntar por antecedentes familiares con cuadros distónicos. Estos pacientes no presentan deterioro cognitivo y tienen una respuesta espectacular a bajas dosis de levodopa la cual es sostenida en el tiempo.



### Distonías secundarias

Menos de un tercio de los cuadros distónicos tiene una causa establecida, sin embargo, es importante su estudio para determinar pronóstico y tratamiento. En los estudios de neuroimágenes se pueden detectar lesiones vasculares, procesos expansivos u otras lesiones focales en general en los ganglios de la base. La presentación en forma de hemidistonía es muy sugerente de un cuadro secundario.

La distonía secundaria más frecuente es la inducida por medicamentos con efecto neuroléptico, es decir, con fármacos que inducen bloqueo dopaminérgico. Éstos son de amplio uso en psiquiatría o en otras especialidades, por ejemplo, antieméticos, antivertiginosos. Se pueden distinguir dos formas: las agudas y las tardías. La distonía aguda, que ocurre antes de las 96 horas de iniciado el neuroléptico en el 96%

de los casos, se presenta en el 2,3 a 21% de los pacientes que toman un fármaco neuroléptico. Esta variación tiene una proporción directa con la capacidad de bloqueo dopaminérgico y la dosis usada. Es más frecuente en niños y en adultos jóvenes. Clínicamente aparece una tortícolis espasmódica fluctuante, de predominio en retrocolis y, en ocasiones, con protusión lingual. Ceden a la suspensión del neuroléptico. Por otro lado, las distonías tardías, que requieren de una exposición prologada a los neurolépticos, son consideradas una variante poco frecuente de las diskinesias tardías.

**Claves clínicas de distonía secundaria o heredodegenerativas:**

- Historia de posibles factores etiológicos: traumatismo de cráneo, trauma periférico, encefalitis, exposición a fármacos, anoxia perinatal.
- Presencia de alteraciones neurológicas, además de la distonía.
- Presencia de falsa paresia, falsos trastornos sensitivos, inconsistencia o incongruencia de los movimientos que sugieren una base psicogénica.
- Inicio durante el reposo más que con la acción.
- El sitio de inicio no sigue el patrón visto en la distonía primaria: inicio craneal en la infancia o inicio en una pierna en la adultez.
- Hemidistonía.
- Imagen cerebral con alteraciones.
- Exámenes de laboratorio alterados.

**Enfermedades heredodegenerativas**

Estas enfermedades corresponden a un grupo de cuadros progresivos que se deben a una degeneración del sistema nervioso central por diferentes causas. Clínicamente, el cuadro distónico no es lo más relevante dentro de los síntomas que presenta el paciente, que suele corresponder a un cuadro más amplio. A continuación se describen algunas de estas patologías a modo de ejemplo:

La enfermedad de Huntington es un cuadro autosómico dominante por replicación de tripletes CAG en cromosoma 4, más de 37 replicaciones tienen un significado patológico. La característica clínica consiste en un cuadro de inicio, en general, tardío a los 40 años con corea,

trastornos de conducta y demencia. Se produce la muerte entre los 15 o 20 años de evolución. En el estudio neurorradiológico se puede encontrar atrofia del núcleo caudado y putamen. Se asocia a distonía, especialmente, en los pacientes de inicio juvenil.

La degeneración cortico-basal fue descrita por Rebeiz et al como una degeneración corticodentónigrica relacionada con la enfermedad de Pick, por la presencia de atrofia cortical con neuronas balonadas (células de Pick). Este síndrome ha sido caracterizado por signos extrapiramidales asimétricos (síndrome acineto-rígido y distonía) asociado a signos de disfunción cortical como apraxia (mano alienígena), astereognosis, deterioro de las funciones cognitivas, signos piramidales, parálisis de la mirada vertical y mioclono reflejo en forma de mano mioclónica. Los estudios de neuroimágenes estructurales y funcionales demuestran una atrofia asimétrica de predominio sobre la región parietal correspondiendo al lado más afectado.

**Tabla 6. Hallazgos RM/TAC que sugieren distonía secundaria o heredodegenerativo**

<b>Alteraciones estructurales</b>
Putamen, caudado, globo pálido, tálamo, tumor (parietal, cerebeloso, médula cervical), MAV, abscesos.
Atrofia del caudado: neuroacantosis, enfermedad de Huntington.
<b>Alteraciones de señal</b>
Hiperintensidad sustancia blanca T2: leucodistrofias (Pelizaeus-Merzbacher, Krabbe).
Globo Pálido (GP) “ojo de tigre”: PKAN (PANK2).
Mesencéfalo “cara de panda gigante”/ hiperintensidad T2 de ganglios basales (GB) y tálamo: enfermedad de Wilson
Hiperintensidad T2 de GP: aciduriametilmalónica.
Hiperintensidad T2 de Putamen y GP, quistes en GP: neuroferritinopatía.
Hiperintensidad T2 de GB y atrofia con opérculo abierto: aciduriaglutarica.
<b>Calcificaciones de ganglios basales, tálamo y cerebelo</b>
Enfermedad de Fahr

## DISTONÍAS FOCALES

### ***Blefaroespamo y distonías oromandibulares***

El blefaroespamo es considerado como una forma de distonía focal y se define como la excesiva oclusión involuntaria de los párpados por espasmo de los músculos del orbicular oculis (OO), debido a alteraciones en los ganglios de la base. La forma más común es el blefaroespamo esencial benigno (BEB) de origen desconocido.

### ***Genética***

El mayor impacto del factor genético está dado en las distonías primarias, sin embargo, las focales o segmentarias de inicio en la adultez permanecen con poca claridad en su relación. Se ha sugerido que la herencia puede ser un factor en el desarrollo de esta forma de distonía. Del 2% al 15% de los pacientes con distonía focal, de inicio en la adultez, tienen familiares con signos de distonía focal o segmentaria (pero no con distonía generalizada).

El estudio con registro electromiográfico simultáneo del músculo OO y el elevador del párpado superior, ha puesto de manifiesto que el blefaroespamo es una entidad clínica heterogénea. En condiciones normales, ambos músculos presentan una activación e inhibición recíproca.

La presentación más frecuente del blefaroespamo consiste en espasmos del músculo OO, conservando la actividad inhibitoria sobre el elevador del párpado superior. En pocos casos la dificultad para abrir los ojos se debe sólo a una inhibición de la actividad del elevador del párpado al intentar abrirlos no existiendo espasmos del músculo OO, situación que se llama “apraxia de la apertura palpebral”. Existe desacuerdo entre los expertos sobre este término porque éste, no siempre, cumple los criterios de la definición de apraxia. Por ello, otros autores sugieren llamar a esta alteración “blefaroespamo acinético” o “inhibición involuntaria del elevador palpebral” (ILPI). Sin embargo, aún no existe consenso en este tema. Estos dos patrones extremos pueden combinarse dando problemas mixtos.

### ***Diagnóstico***

El diagnóstico se basa en la historia clínica detallada y en el examen de los signos que presenta el paciente, aunque hay exámenes complementarios que deben realizarse es

importante una evaluación oftalmológica en que se busque glaucoma, ojo seco, conjuntivitis y otros cuadros oftalmológicos que pueden ser gatillantes o agravantes del cuadro de blefaroespamo.

### ***Aspectos clínicos del BEB***

El BEB tiene varias presentaciones clínicas que van desde el parpadeo excesivo hasta el espasmo tónico o clónico, pudiendo llegar a producir “ceguera” funcional. Puede ocurrir de manera aislada o acompañar contracciones musculares involuntarias de músculos inervados por otros nervios craneales como en distonías craneales (llamado también síndrome de Meige). También puede ser secundario y estar asociado a enfermedades como Parkinson o puede ser producida por medicamentos como neurolepticos o levodopa. En general, el inicio es bilateral y puede ser agravado por luces brillantes. El curso es progresivo, con un máximo de compromiso a los tres años aproximadamente. Las remisiones son raras. Es usual que el inicio sea después de los 40 años y más prevalente en el sexo femenino que en el masculino.

Habitualmente existen “trucos sensitivos” para disminuir el compromiso como los observados en distonía cervical. Estos son movimientos, acciones o estímulos que permiten disminuir o evitar la aparición de los espasmos en forma transitoria. Entre éstos, se describen la compresión de las cejas o sobre la región lateral de la cabeza, bostezar, emitir un sonido o hablar.

### ***Distonía Oromandibular***

El cuadro de espasmos afecta la musculatura facial y lingual, fenómeno que provoca movimientos repetitivos y, a veces, sostenidos de la apertura, cierre, desviación de la boca, protrusión o retracción de la lengua o una combinación de ellos. Clínicamente se pueden clasificar según los movimientos observados en la boca:

- Cerrada
- Abierta
- Con desviación lateral
- Mixta
- Asociada a otros movimientos distónicos
  - Blefaroespamo (síndrome de Meige)

## ***Distonía cervical***

La distonía cervical (DC) conocida también como tortícolis espasmódica es una forma de distonía segmentaria. También es la forma más común de distonía focal. Clínicamente se caracteriza por movimientos o posturas anormales del cuello y la cabeza. Aunque la DC puede empezar a cualquier edad, es común que los síntomas comiencen entre los 20 y 60 años con una edad promedio de inicio a los 41 años. El sexo femenino está afectado aproximadamente el doble que el masculino.

## ***Diagnóstico***

### ***Manifestaciones clínicas***

El diagnóstico se hace en base a una historia clínica dirigida a la presencia de los elementos clínicos que forman parte de la DC. Por ello, el conocimiento de éstos es fundamental para un adecuado diagnóstico.

La DC, la forma más común de distonía focal, es caracterizada por una contracción y torsión anormal en el área de la cabeza y del cuello. Estas contracciones sostenidas producen posiciones y posturas anormales. Casi todos los pacientes distónicos comparten una direccionalidad de la contracción que se mantiene de manera típica. Los movimientos pueden ser prolongados o aparecer en un instante. En general, las distonías pueden ser clasificadas en relación con la edad en que los síntomas aparecen, el área o las áreas corporales comprometidas o la causa de la distonía. La DC es clasificada como una distonía focal porque casi siempre afecta un segmento corporal (cabeza y cuello).

### ***Clínicamente se distinguen las siguientes formas:***

- Tortícolis o rotación simple, es la forma más común de distonía cervical y se da en el 50% de los casos.
- Laterocolis o inclinación lateral (10 a 15%).
- Retrocolis o extensión del cuello (10 a 15%).
- Anterocolis o flexión del cuello con inclinación de la cabeza hacia delante (5%).

Es frecuente encontrar combinaciones complejas de estos patrones que implican la afectación de varios complejos musculares.

Los síntomas de DC, con frecuencia, empeoran mientras el paciente camina o durante un periodo

de estrés y mejoran con el descanso y el sueño. La DC suele disminuirse con los llamados “trucos sensitivos” o “gestos antagonistas”. Por ejemplo, los pacientes pueden encontrar que poner una mano en un lado de la cara o barbilla o en la parte posterior de la cabeza disminuye temporalmente las posturas distónicas. La presión de la parte posterior de la cabeza contra una silla o poner una mano en la parte superior de la cabeza, también puede ser útil para disminuir los síntomas de DC. La razón de la utilidad de estos trucos sensitivos aún no se comprende a cabalidad.

La hipertrofia muscular está presente en casi todos los pacientes con DC. Más del 80%, en especial aquellos con desviación permanente de la cabeza, presentan dolor cervical asociado. Entre el 33% a 40% de estos pacientes presentan temblor cefálico (temblor distónico) de manos o de ambos. Aproximadamente, el 20% muestra blefaroespasmos o distonía en otros músculos o en los grupos musculares de los brazos o manos. Y alrededor del 15% manifiesta temblor de manos que se asemeja al temblor esencial.

Existe evidencia que entre el 10% y el 20% de pacientes con DC pueden tener una corta remisión espontánea. Casi todos los individuos afectados pueden experimentar una reaparición de los síntomas. Además, un 10% de pacientes, en especial, los que tienen un inicio precoz de los síntomas pueden tener largos períodos de remisión de unos dos a tres años que, típicamente, son los primeros años que siguen al inicio de la enfermedad.

Durante la duración de la enfermedad, la minoría de pacientes puede experimentar una remisión de la DC.

En la mayoría de los pacientes con DC de inicio en la adultez es primaria. En estos casos, un completo examen clínico, una acabada historia de factores personales y familiares, las características de la distonía y ausencia de ciertos signos en el examen neurológico, suelen ser suficientes. Asimismo, los exámenes de laboratorio o estudio con neuroimágenes suelen ser normales.

Una contracción excesiva de los músculos del cuello puede tener diversas causas, dando pseudo-distonías entre otras:

- Trastornos ortopédicos
  - Fractura cervical
  - Subluxación atlantoaxoidea
  - Klippel Fiel

- Trastornos musculofibróticos
- Infecciones
  - Adenoiditis
  - Faringitis
- Otros
  - Trastornos vestibulares
  - Tumores fosa posterior
  - Arnold Chiari

### ***Distonías ocupacionales***

Este grupo de enfermedades ocasionado por esfuerzos repetitivos no ha sido bien definido y actualmente engloba diferentes diagnósticos. Algunos de ellos se explican por patología del sistema músculo esquelético, como las tendinitis; otras por compromiso del sistema nervioso periférico, como en el síndrome del túnel carpiano; o del sistema nervioso central, como las distonías ocupacionales.

Las distonías ocupacionales, que se han englobado y confundido en el grupo de enfermedades por esfuerzos repetitivos, representan un grupo especial bien definido con fisiopatología y tratamiento específico.

### ***Epidemiología***

En relación a las distonías ocupacionales, no existen estadísticas nacionales que indiquen su prevalencia y por ello no es posible realizar proyecciones, ya que depende en parte del facto gatillante. A modo de ejemplo, en la época que se usaron los telégrafos, el personal que trabajaba en la transmisión mediante clave Morse, la incidencia del problema llegaba al 50% de los operarios.

### ***Clínica:***

Las distonías ocupacionales son un grupo especial de cuadros distónicos, que se producen y desencadenan con un acto motor repetitivo, íntimamente relacionado con la actividad profesional o tarea específica que realiza el afectado, lo cual interfiere con la realización de la tarea. Se puede observar en los violinistas, guitarristas, pianistas y otros músicos. Con menor frecuencia, se ha descrito en otro tipo de actividades, como en el carnicero para el manejo del cuchillo. La escritura también puede afectarse, lo que se ha denominado calambre del escritor. Estos presentan algunos aspectos

diferentes a los cuadros anteriores que detallan a continuación.

Los síntomas precisos, la severidad del calambre del escritor y las otras distonías ocupacionales varían en cada paciente. Sin embargo, los trastornos de la coordinación, calambres y dolor en el segmento afectado son síntomas comunes.

Los síntomas del calambre del escritor, con frecuencia, comienzan al tomar un lápiz, con el lápiz sostenido muy fuerte y asociado con exageración de posturas semiflectadas de los dedos, pudiendo ocurrir también una hiperextensión. Los síntomas distónicos se exageran al intentar escribir. La muñeca puede mostrar hiperflexión o extensión asociado a supinación o pronación.

En el paciente con calambre del músico, los síntomas comienzan al sostener un instrumento, exagerándose al tocar los instrumentos.

En estos pacientes el resto del examen neurológico usualmente es normal, aunque pueden desarrollarse posturas distónicas sutiles que se manifiestan de manera espontánea o con el movimiento.

Las distonías ocupacionales suelen permanecer focales y no se generalizan, aunque los síntomas pueden desarrollarse en el miembro no afectado (en espejo), cuando el paciente intenta escribir o realizar la tarea que lo desencadena con el lado no comprometido.

### ***APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO***

El tratamiento, en la mayoría de los casos, es sintomático, es decir, dirigido a disminuir la intensidad de las contracciones distónicas. Sólo para una minoría de pacientes, con distonía secundaria, existe tratamiento específico de las causas. Dos formas secundarias con tratamiento específico son la enfermedad de Wilson y la distonía que responde a L-dopa. Su tratamiento escapa al propósito de la presente revisión.

### ***Tratamiento para la distonía***

*(Después de excluir formas secundarias tratables como DRD, enfermedad de Wilson, formas psicogénicas)*

#### ***1. Distonías generalizadas, multifocales y multisegmentarias:***

##### ***Medicación oral:***

Anticolinérgicos.

Baclofen.

Benzodiazepinas.

Tetrabenazina con o sin anticolinérgicos.

Uso de toxina botulínica:

Para ser usada en regiones o zonas que producen discapacidad.

Cirugía:

DBS GPi.

Terapia física y de soporte, manejo de ánimo, ansiedad.

## 2. Focales/segmentarias:

Uso de toxina botulínica con o sin medicación oral.

Terapia física y de soporte, manejo de ánimo, ansiedad.

Cirugía:

Denervación periférica

DBS GPi

Históricamente, los anticolinérgicos han sido considerados como la medicación oral más efectiva para la distonía no DRD. El más conocido es el **trihexifenidilo** que es efectivo en 2/3 de niños y menos efectivo en adultos (además es menos tolerado). La dosis terapéutica tiene un amplio margen terapéutico (entre 40 a 120 mg/día), sin embargo, dosis muy altas son poco toleradas. Habitualmente, existe respuesta con dosis promedio de 40 mg/día, pero, lo importante es iniciar el tratamiento con dosis pequeñas de 1.0 a 2.5 mg/día y hacer aumentos paulatinos de la dosis a razón de 1 a 2.5 mg/semana, repartiendo la dosis total día en 3 a 4 tomas.

**Baclofeno**, agonista GABA, produce importante beneficios en niños. La dosis media es de 92 mg/día. Es menor el beneficio encontrado en adultos y su respuesta, cuando ocurre, es menos importante. Si se administra, se hacen aumentos graduales de la dosis, generalmente 5 mg/semana divididos en varias dosis.

**Benzodiazepinas**, especialmente diazepam y clonazepam, se han usado en el tratamiento desde hace unos 30 años. Se encuentra beneficio en aproximadamente el 15% de los pacientes tratados. Individuos con formas secundarias

como mioclono-distonía y hemidistonía adquirida tienen mejor respuesta con estos tratamientos.

Otros agentes orales han sido utilizados, como **neurolepticos típicos o atípicos**, y se han reportado beneficios ya sea utilizados solos o en combinación con otros fármacos. Sin embargo, su uso es discutido por el riesgo de producir diskinesia tardía. La clozapina, un neuroleptico atípico, se ha reportado útil en distonías segmentarias y generalizadas, además de las diskinesias tardías.

**Depletores dopamérgicos** (reserpina, tetrabenazina) han sido utilizados con éxito en distonías tardías (en contexto de diskinesias tardías).

Se han descrito pacientes con distonía no DRD que experimentan beneficio con el uso de L-dopa en dosis fluctuantes de 1000 a 2000 mg/día. Pueden aparecer diskinesias secundarias que son controladas con un ajuste de las dosis de L-dopa.

Dado que no todos los pacientes experimentan una adecuada mejoría con el uso de la terapia existente, se ha probado otro fármaco como el Mexiletine, un antiarrítmico relacionado con la lidocaína, que se ha reportado útil para mejorar distonías focales y generalizadas.

## Toxina botulínica

Las características de farmacocinética y farmacodinamia escapan al propósito de la presente revisión. Es importante recordar que el uso de la toxina depende de un adecuado diagnóstico del patrón distónico de movimiento, el uso de una dosis adecuada y la infiltración de los músculos adecuados. Su efecto no es permanente, el inicio de la acción comienza dentro de los tres a siete días de inyección, alcanzando su peak hacia la segunda a cuarta semana y manteniendo una duración de tres a seis meses.

## Tratamiento quirúrgico

**Baclofeno intratecal**, el uso de una infusión intratecal se ha reportado beneficiosa en distonías secundarias, en especial, en distonía y espasticidad de piernas y tronco. Puede ser favorable en casos seleccionados de distonía primaria, fundamentalmente, en distonía severa y tormentas distónicas.

Se describen las formas de intervención en centrales (cerebro) y una variedad de cirugías periféricas que comprenden el corte de nervios

y músculos, en blefaroespasmos, disfonía espasmódica, distonía cervical.

**Talamotomía y palidotomía**, la mayor comprensión del funcionamiento de los ganglios basales y la mejoría de técnicas quirúrgicas permite el uso de neurocirugía funcional en los trastornos del movimiento, incluida la distonía.

La experiencia obtenida en cirugía de Parkinson (tálamo) muestra beneficio en la mejoría de la distonía, pero con inconsistencia en las descripciones clínicas de los beneficios obtenidos.

Basado en el modelo de pálido-tálamo, el globo pálido pars interna reemplazó al tálamo como

target en pacientes distónicos. La palidotomía fue reemplazada por la deep brain stimulation (DBS) (se mantiene su nombre en inglés que es como se describe en la literatura internacional). Ello dado que, la segunda opción, es reversible y puede ser modulada siguiendo parámetros programables, demostrando mejoría que fluctúa del 63% al 70% según los grupos estudiados. Existe una mejor respuesta aparente en la distonía primaria que en la secundaria, siendo sus complicaciones similares a las encontradas en DBS de la enfermedad de Parkinson como son las infecciones, problemas de hardware y complicaciones del estimulador, entre otras.

---

## Reference List

- 1) Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The Pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998;121:1195-1212.
  - 2) Byl N; Merzenich M; Cheung S et al. A primate model for Studying Focal Dystonia and Repetitive Strain Injury: Effects on primary somatosensory cortex *PhysTher* 1997;269-284.
  - 3) Candia V, Elbert T, Altenmuller E, Rau H, Schäfer T, Taub E. Constraint-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *Lancet*, 1999;353:42.
  - 4) Chen, R; and Hallett, M: Focal Dystonia and Repetitive Motion Disorders. *ClinOrthop* 1998;351:102-106.
  - 5) Duarte J, Mendoza A, Garcia MT. Epidemiology of primary dystonia. *Rev. Neurol* 1999;29:884-6.
  - 6) Fahn S, Bressman S, Marsden C. Classification of Dystonia. *AdvNeurol* 1998;78:1-10.
  - 7) Jankovic J, Fahn S. Dystonic Disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3rd ed. Baltimore, Pa:Lippincott Williams & Wilkins; 1998:513-551.
  - 8) Kaji R, Murase N. Sensory Function of Basal Ganglia. *Mov Disorders* 2001;16:593-594.
  - 9) Klein C. Ozelius L. Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. *CurrOpinNeurol* 2002;15:491-497.
  - 10) Lozano A, Linazasoro G. Tratamiento quirúrgico de la distonía *RevNeurol* 2000;30:1073-1076
- Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3rd ed. Baltimore, Pa:Lippincott Williams & Wilkins; 1998:513-551.
- 11) Rothwell J, Obeso J, Day L, Marsden C. Pathophysiology of Dystonias. *Adv Neurol*.
  - 12) Singer C. Indicaciones y manejo de la toxina botulínica *RevNeurol* 1999;29:157 .
  - 13) The epidemiological Study of Dystonia in Europe collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000;247:787-92.



# Ataxias

## Definiciones

Ataxia, que proviene del griego, significa sin orden, taxi (orden). Este desorden de la coordinación de los movimientos puede afectar en forma apendicular, es decir, las extremidades o axial, que se refiere al compromiso del tronco. Se evalúa mediante los movimientos de extremidades y coordinación, equilibrio y marcha.

La ataxia presenta disimetría, que se entiende como poca exactitud en el cálculo de la distancia; por el contrario, se habla de hipermetría cuando se sobrepasa el objetivo; e hipometría cuando no se alcanza el objetivo. Para la evaluación de estas características se utilizan pruebas clínicas como maniobras dedo-nariz-dedo y talón-rodilla-pantorrilla.

La disinergia o asinergia se entiende como la dificultad para coordinar entre proceso de aceleración y desaceleración. Esto se expresa en varias situaciones clínicamente evaluables como en la maniobra Holmes, donde al paciente, flexionando su mano empuñada, se le solicita que flexione su brazo contra la resistencia del explorador y, en forma súbita, se retirar la resistencia, ante lo cual, el paciente no puede controlar su movimiento de flexión y se golpea la cara con su brazo. Se debe a un retraso en la contracción del tríceps que, ordinariamente, detendría la excesiva flexión del brazo. Otra situación, en que se puede evidenciar la dificultad, es cuando al intentar incorporarse, desde la posición de decúbito, no logra la coordinación necesaria. La disidiadicocinesia, por su parte, es una descomposición de movimientos alternantes rápidos o repetitivos finos como, por ejemplo, la pronosupinación de las manos extendidas, taconeo u otra maniobra.

Estos fenómenos pueden ser acompañados de temblor por el daño en el cerebelo que, en general, se presentan en acción, postural o en la intención, con una oscilación a una frecuencia de 2-5 Hz en las regiones proximales y 5-10 Hz en las distales. Su amplitud suele ser variable. Otra forma de presentación del temblor es el mesencefálico, que previamente era conocido como temblor rubral. Suele ser severo, con una frecuencia de 2-5 Hz, y se presenta en reposo, postura y acción. En estudio de imágenes se pueden encontrar lesiones en el mesencéfalo y en los pedúnculos cerebelosos donde se encuentran las vías de salida de cerebelo.

Otros síntomas que pueden acompañar los síndromes cerebelos son: hipotonía o disminución de la resistencia al movimiento pasivo de las extremidades; astenia similar a la debilidad, pero, se diferencia de la paresia o disfunción del tracto corticoespinal; disartria, que característicamente se presenta en forma de

voz caprina como una voz escandida; nistagmo, sacudidas de onda cuadrada, sacadas lentas, disimetría sacádica, seguimiento lento sacádico, opsoclono y, finalmente, problemas en el aprendizaje motor y en la percepción.

## Diagnóstico

Para un adecuado diagnóstico se requiere realizar una acuciosa historia clínica donde se evalúa la edad de inicio, el tiempo de evolución, las formas de progresión, los antecedentes personales mórbidos y sus tratamientos. La edad de inicio es muy importante, ya que permite orientar mejor la búsqueda. En la infancia predominan las enfermedades congénitas, metabólicas, infecciosas, tumores de fosa posterior, ataxias hereditarias más comunes. En tanto, en los adultos, las ataxias esporádicas y ataxias hereditarias.

## Evolución:

- Aguda (vasculares, metabólicas o tóxicas, infecciosas, inflamatorias, traumáticas).
- Subaguda (metabólicas o tóxicas, infecciosas, inflamatorias, tumorales, paraneoplásicas).
- Crónica (mayor probabilidad de ser genética, tumor degenerativo, paraneoplásica).

Algunos síntomas asociados pueden orientar el diagnóstico: cefalea, náuseas, vómitos en hemorragia cerebelosa aguda, síntomas de aumento de hipertensión endocraneana de presentación subaguda en los tumores de fosa posterior. Existe una amplia variedad de medicamentos que pueden producir cuadros atáxicos por distintos motivos: fenitoína, barbitúricos, litio, inmunosupresores (metotrexato, ciclosporina), quimioterapia (fluorouracilo, citarabina). No se debe olvidar el alcohol.

### Historia

Es un elemento fundamental, donde se debe buscar información general como historia de cáncer, infecciones, VIH, enfermedad tiroidea, enfermedades gastrointestinales, como síndromes de malabsorción y la enfermedad celíaca. También verificar enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, entre otras. La historia social y laboral puede aportar antecedentes sobre el consumo de alcohol y drogas, toxinas, metales pesados, por ejemplo, personas con riesgo laboral que trabajan con reciclaje de baterías de automóviles, uso de solventes, entre otros.

En la historia familiar es muy importante establecer al menos tres generaciones en lo posible, ya que muchos de los cuadros que producen ataxia son enfermedades por tripletes con expresión variable. Chequear la consanguineidad en el contexto de enfermedades genéticas recesivas. La etnicidad también es otro factor a considerar pues existen poblaciones con mayor expresión de estos cuadros, como el Machado Joseb o atrofia espino cerebelos 3, que se ve en pacientes de origen portugués.

#### Razones por la que una historia familiar puede ser negativa en una enfermedad hereditaria

- Historia incompleta o inadecuada
- Enfermedad autosómica recesiva o ligada al X
- Reducida penetrancia de la enfermedad
- Anticipación genética
- Fenotipo variable
- Nueva mutación
- Falsa paternidad
- Temprana muerte de los parientes

En el examen físico general hay que chequear aspectos como la presión arterial ortostática, la tiroides, ojos y fondo de ojo, corazón, piel y uñas. A modo de ejemplo, la ataxia de Friderich se acompaña de compromiso de la conducción cardíaca y polineuropatía.

Se debe realizar el examen neurológico completo y la evaluación de la función cerebelosa, del habla, movimientos oculares, coordinación de las extremidades, temblor, postura y marcha. Además, las pruebas específicas: dedo-nariz-dedo, talón-rodilla-pantorrilla, movimientos alternantes rápidos, golpeteo rápido de índice y pulgar, rebote, deterioro del control, pasarse del punto, marcha en tándem, Romberg. Algunas escalas de evaluación que pueden resultar de utilidad, como las utilizadas por el grupo europeo para el estudio de las ataxias SARA e INAS, se pueden revisar en Schmitz-Hübsch et al. *Neurology* 2006; 66:1717-1720 o en el sitio web: [www.ataxia-study-group.net](http://www.ataxia-study-group.net)

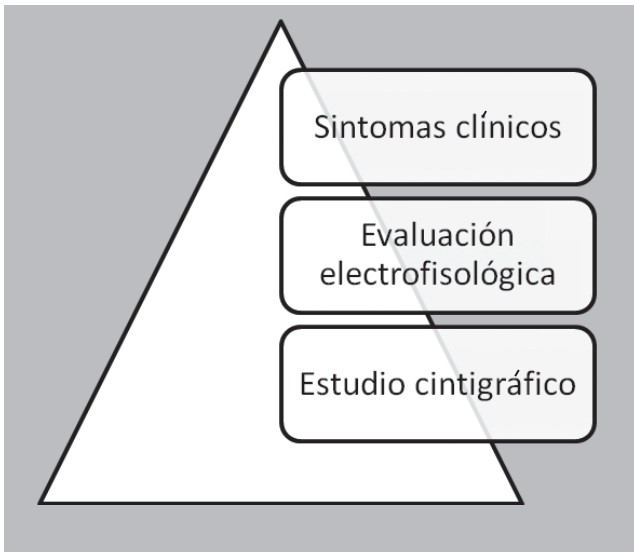
### Estudios complementarios potenciales

La neuroimagen permite evidenciar el compromiso cerebeloso y su predominio cortical o vermicular si se acompaña de compromisos de tronco y otros. Se utiliza la resonancia magnética del cerebro y de columna vertebral con o sin el uso de espectroscopía.

Las pruebas de electro diagnóstico suelen ser relevantes, en especial, el estudio de sistema nervioso periférico con la electromiografía y velocidad de conducción nerviosa. Sin embargo, otras técnicas como electroencefalograma, potenciales evocados, electronistagmografía, electroretinograma pueden ser de utilidad en situaciones específicas.

### Pruebas de disfunción autonómica

La evaluación clínica de la función autonómica tiene importantes limitaciones para la evolución del compromiso autonómico. Por el contrario, la evaluación de apoyo electrofisiológico o el tilt Test, respuestas simpáticas de la piel, electromiograma anal mejoran la especificidad y sensibilidad, pudiendo ser sólo superado por el cintigrama miocárdico con MIBG.



### Examen oftalmológico

Se debe chequear retinopatía pigmentaria, degeneración macular, cataratas, anillos de Kayser-Fleischer.

Estudios complementarios potenciales

Pruebas genéticas, de las cuales muchas están disponibles comercialmente en la actualidad.

Autosómicas dominantes:	SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14 y 17; DRPLA
Autosómicas Resesivas:	Ataxia de Friedreich, AOA1 y 2, AT, ARSACS
Ligada al cromosoma X:	el síndrome de Rett, FXTAS

### Estudios de tejidos

- Músculo, piel, recto, médula ósea, amígdalas, biopsias de cerebro.
- Estudios de LCR
  - Recuento celular, glucosa y proteínas, bandas oligoclonales, proteína 14-3-3, anticuerpos GAD, anticuerpos paraneoplásicos, lactato/piruvato.

### Estudios complementarios

- Metabólico
  - Función tiroidea, vitaminas B12, E y B1, colesterol sérico y perfil de lipoproteínas en plasma, colestanol sérico y alcohol

- biliar urinario, ácido fitánico, examen toxicológico.
- Inmunológico
  - Anticuerpos antigliadina, anticuerpos GAD, anticuerpos paraneoplásicos.
- Mitocondrial
  - Lactato sérico y piruvato.
- Otros
  - Metales pesados, frotis de sangre periférica para acantocitos, ácidos grasos de cadena muy larga, hexosaminidasa A/B, alfetoproteína y las inmunoglobulinas, ceruloplasmina en suero y cobre urinario de 24 horas.

HEREDITARIAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autosómicas dominantes</li> <li>• Espinocerebelosas</li> <li>• Episódicas</li> <li>• Autosómicas recesivas</li> <li>• Mitocondrial</li> <li>• Ligadas X</li> </ul>
NO HEREDITARIAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esporádicas</li> <li>• AMS-C</li> <li>• ILOCA</li> <li>• Sintomáticas</li> <li>• Degeneración cerebelosa alcohólica</li> <li>• Otros tóxicos</li> <li>• Paraneoplásica</li> <li>• Deficiencia vitamínica</li> <li>• Metabólicas</li> <li>• Encefalitis cerebelosa (inmunomediadas)</li> <li>• Enfermedad por Priones</li> </ul>

Se han propuesto diferentes estrategias para un acercamiento diagnóstico. Uno de ellos presentado por Klockgether T., en su Handbook of Ataxia Disorders, Chapter 4, Clinical approach to Ataxic Patients, 2000 (pag 101- 113), donde propone tres pasos: primero distinguir alteraciones cerebelosas focales de no focales, un segundo paso sería identificar los fenotipos característicos y, finalmente, realizar el diagnóstico según claves específicas. Para ello se deben considerar: modo de inicio, edad de inicio, tasa de progresión y síntomas acompañantes.

**PRIMER PASO:**

los cuadros focales suelen tener presentaciones de inicio agudo o subagudo, acompañados de síntomas de hipertensión endocraneana como cefalea y/o vómitos. La sintomatología, en general, es unilateral. Las causas más comunes son los tumores, isquemia, hemorragia y desmielinización focal, que pueden ser evidenciados mediante las neuroimágenes, como

la resonancia magnética cerebral, siendo menos recomendable la tomografía computada que tiene menor resolución y no permite descartar Esclerosis Múltiple.

**SEGUNDO PASO:**

la búsqueda de fenotipos característicos. Esto dependerá de cada zona específica y de la incidencia local.

DESORDEN	FENOTIPO	LABORATORIO
Ataxia Friedreich	Ataxia progresiva con inicio temprano, areflexia, disartria y signos de disfunción de columna posterior	Expansión de intron GAA en el gen X25/FRDA
Ataxia telangectasia	Inicio temprano, telangectasias e inmunodeficiencia	Alfa fetoproteína  Hipersensibilidad de los fibroblastos y linfocitos a la radiación ionizante  Mutación del gen ATM
Xantomatosis cerebrotendinosa	Xantomas	Colesterol
Ataxia espinocerebelosa 7	Herencia autosómica dominante, degeneración retinal	Expansión CAG en el gen SCA7
Atrofia multisistémica	Falla autonómica. Esporádica	No disponible

**PASO TRES:**

Las claves diagnósticas específicas:

El grupo de pacientes con compromiso generalizado sin daño focal: presencia de ataxia en más de una generación sucesiva, de presentación en ambos sexos. La más frecuente es la ataxia espinocerebelosa (SCA). Si son episódicas, las ataxias episódicas kinesogénicas y no kinesogénicas (EA 1-6). Sin embargo, existe una gran superposición de cuadros que presentan un mismo fenotipo, por lo que se recomienda realizar *scree-*

*ning* de todas las SCA, excepto cuando se detecta degeneración retinal que corresponde al SCA 7. Si resulta negativo para SCA, se debe realizar test para atrofia dentorubropalidoluisiana (DRPLA) o Sd. Gertsman-Sträussler Schainker (encefalopatía espongiiforme herencia dominante). Hay que considerar que actualmente, a pesar de todo, en el 50% de las ataxias dominantes familiares los test salen negativos.

El grupo de pacientes con ataxias esporádicas sin historia familiar:

<p><b>Inicio temprano (&lt;25 años)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría son manifestación de una enfermedad autosómica recesiva.</li> <li>• Situaciones raras una herencia materna (mitocondrial), ligada a X o autosómica dominante (adrenoleucodistrofia).</li> <li>• Considerar padre desconocido o muerte del padre antes del diagnóstico o adopción.</li> <li>• Los cuadros sintomáticos son menos frecuente que en las de inicio tardío. Pensar en Encefalitis cerebelosa viral. Paraneoplásico: neuroblastoma niños y linfoma maligno en jóvenes.</li> </ul>
<p><b>Inicio tardío (&gt;25 años)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SINTOMATICAS con una causa exógena identificable</li> <li>• HEREDITARIAS tiene una historia familiar en el 15% por lo que el no presentarla no la excluye. SCA6</li> <li>• NO HEREDITARIAS: atrofia multisistémica, Ataxia cerebelosa idiopática</li> </ul>

## Hereditarias

### **Enfermedades autosómica dominante**

#### *Atrofia espino cerebelosa (SCA)*

Son un grupo grande de cuadros, en general, de herencia autosómica dominante. El mecanismo de transmisión es debido a expansiones de repeticiones de trinucleótidos (CAG), sin embargo, existen excepciones como CTG (SCA8), ATTCT (SCA10). Estos trastornos de poliglutamina tienen un mecanismo de acción patológico de acumulación que determina su toxicidad, generando inclusiones neuronales intranucleares. Este mecanismo de transmisión se ha asociado al fenómeno de anticipación donde se observa, en las personas con transmisión paterna, que es a una edad de inicio precoz. Por otro lado, para todos los pacientes, existe una relación inversa entre el largo de las repeticiones y la edad de inicio. Otro mecanismo frecuente es el siguiente fenómeno:

#### *Atrofia espino cerebelosa 1 (SCA 1)*

Representan aproximadamente el 16% de las ataxias, sede de los aspectos por dominante, la edad de inicio está entre la tercera y cuarta década, presentándose como ataxia cerebelosa, signos piramidales, neuropatía. Más tarde, se manifiestan oftalmoplejía, disfunción bulbar, características extrapiramidales y suele estar asociada a deterioro cognitivo leve.

Es rápidamente progresivo y, en general, dentro de los primeros cinco años presentan compromiso de la actividad de la vida diaria. Un grupo importante requiere uso de silla de ruedas a los diez años de evolución. Su valoración, con electromiografía y velocidad de conducción nerviosa, suele demostrar polineuropatía de tipo axonal. Los estudios de imágenes y, especialmente la resonancia magnética cerebral, demuestran atrofia del cerebelo y protuberancia.

El estudio anatomopatológico demuestra degeneración del cerebelo, protuberancia, columna posterior y tracto espinocerebeloso; pérdida de células de Purkinje.

Se presenta por la expansión de repeticiones de CAG en el cromosoma 6p23. Se considera normal de seis a 37 repeticiones siendo, claramente patológico, más de 39. Este segmento codifica la proteína ataxina-1, que está presente en el cerebro normal y en los tejidos periféricos. Sin embargo, la ataxina -1 mutante se agrega en inclusiones nucleares en las células de Purkinje. Esta acumulación resulta tóxica y existen modelos animales que permiten su estudio.

#### *Atrofia espino cerebelosa 2 (SCA 2)*

Representan más del 15% de las atrofias espino cerebelosas, también se manifiesta en la tercera y cuarta década y existe un importante solapamiento clínico con SCA 1 y 3. Se presenta como disartria, temblor, hiporreflexia, neuropatía, alteración de los movimientos oculares sacádicos que se ponen lentos, parkinsonismo. La evolución puede ser más lenta.

Los estudios neurofisiológicos con electromiografía y velocidad de conducción pueden mostrar neuropatía sensorial axonal. Por otro lado, los estudios de imágenes como la resonancia magnética cerebral indican atrofia del cerebelo y la protuberancia. El estudio anatomopatológico revela degeneración cerebelo, tronco cerebral, nigral, columna posterior.

La expansión de repeticiones CA, se encuentra en el cromosoma 12q24, correspondiendo la región que codifica la proteína ataxina 2, que se encuentra en el cerebro y en los tejidos sistémicos. Entre seis y 31 repeticiones es un fenotipo normal, mientras que la enfermedad está presente cuando existen entre 34 y 79 repeticiones. Se observa una relación inversa entre la longitud de la repetición y la edad de inicio. Existen modelos animales.

#### *Atrofia espino cerebelosa 3 o enfermedad de Machado-Joseph (SCA 3/EMJ)*

Es la más común de las SCA y representa aproximadamente entre el 23 y el 36% de ellas. Su edad de inicio es entre la tercera y cuarta década. Sin embargo, existe un amplio rango que va desde los 50 a los 70 años.

Sus presentaciones clínicas pueden tomar diversas formas, tipos I, II, III y IV, presentando en el examen neurológico trastorno de tipo piramidales, extrapiramidales, parkinsonismo, neuropatía, fasciculación, esfaciolinguales, distonías y síndromes de piernas inquietas. Su curso es muy variable llegando a comprometer la marcha y requerir silla de ruedas aproximadamente a los 15 o 20 años de evolución. La evaluación neuro-fisiológica con electromiografía y velocidad de conducción demuestran una polineuropatía axonal. Los estudios de imagen, resonancia magnética cerebral indican una atrofia cerebelosa y pontina, marcada dilatación del cuarto ventrículo. El estudio anatomopatológico muestra degeneración del cerebelo, ganglios basales, tronco cerebral y médula espinal; inclusiones intranucleares.

SCA 3/MJD

Tipo	I	II	III	IV
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Edad de inicio</li> <li>•Repeticiones CAG</li> <li>•Progrección</li> <li>•Clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•50-30 años</li> <li>•Mayores</li> <li>•Rápida</li> <li>•Ataxia, distonía, espasticidad, fasciculaciones faciales y linguales, mioquimia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•30 años</li> <li>•Ataxia, espasticidad, rasgos extrapiramidales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•&gt; 40 – 60 años</li> <li>•Cortas</li> <li>•Ataxia, neuropatía, amiotrofia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Avanzada</li> <li>•Parkinsonismo, neuropatía</li> </ul>

La expansión de las repeticiones de CAG se encuentra en el cromosoma 14q32.1, región que es codificante y produce la proteína ataxina-3, proteína ampliamente expresada en el sistema nervioso central. Su acumulación produce un efecto tóxico, uniéndose a la matriz nuclear formando inclusiones. Si encontramos entre 3 y 41 repeticiones se considera normal. Sin embargo, entre 56 a 86, llegando hasta 200, es patológico y se manifiesta la enfermedad. Presenta fenómeno de anticipación.

**Atrofia espino cerebelosa 6 (SCA 6)**

Representa aproximadamente el 15% de todas las atrofias espino cerebelosas. Suele iniciarse entre la cuarta y quinta década, no obstante, la mayoría de los pacientes son mayores de 50 años. La presentación clínica es ataxia cerebelosa, nistagmo y vértigo postural. Su curso es lentamente progresivo, presentando discapacidad después de los 20 a 30 años de evolución. Desde el punto de vista genético, es una enfermedad por expansiones de CAG en el cromosoma 19p13. La enfermedad se presenta cuando éstos alcanzan entre 21 a 27 repeticiones, siendo normal de 4 a 20 repeticiones.

Las ataxias espino cerebelosas (SCA) representan un grupo heterogéneo con más de 30 diferentes tipos de genes, siendo los más comunes SCA1, 2, 3 y 6, que han sido previamente descritos. Las tasas de prevalencia de SCA van desde 0,9 a 3.0:100,000 habitantes.

A continuación se describirán algunos de los grupos menos frecuentes. Los estudios genéticos comerciales, disponibles en la actualidad, alcanzan en parte a todas las formas descritas y varían un poco según el origen geográfico de la familia. El

estudio genético podrá tener resultados positivos en menos de la mitad de los pacientes analizados.

- SCA 4
  - Inicio: cuarta o quinta década.
  - Clínicas: ataxia, disartria, seguimiento sacádico, neuropatía, respuesta plantar extensora.
  - Curso: lentamente progresiva.
  - Genética: familias escandinavas (Utah), alemanas y japonesas.
  - Cromosoma 16q22.1.
- SCA 5
  - Inicio: tercera o cuarta década.
  - Clínica: ataxia, nistagmus, disartria, neuropatía, reflejos anormales.
  - Curso: lentamente progresiva.
  - Genética: cromosoma 11p13.
- SCA 7
  - Representan ~ 2.5% de SCA.
  - Inicio: tercera o cuarta década con un amplio rango desde infancia a adulto mayor.
  - Clínicas: disartria, ataxia, degeneración de la retina, signos piramidales, discromatopsia azul-amarillo, pérdida de visión central, disminución de la agudeza, atrofia óptica, retinopatía pigmentaria. En los casos juveniles: ataxia, pérdida de la visión, enfermedad cardíaca, convulsiones.
  - Curso: presentación en adultos es lentamente progresiva; la forma juvenil, rápidamente progresiva.

- Genética: cromosoma 3p12-21.1 (expansiones de CAG enfermedad 37 a 200 repeticiones, normal 4-27, los casos juveniles presentan más de 200 repeticiones), codifica Ataxina-7.
- SCA 8
  - Inicio: quinta a sexta década, con un amplio rango desde infancia a adulto mayor.
  - Clínica: ataxia, disartria, deterioro del seguimiento lento, nistagmo, temblor, neuropatía sensorial, signos tracto piramidal.
  - Curso: lentamente progresiva.
  - Genética: cromosoma 13q21, expansión repetición CTG con 80-800 enfermedad y normal entre 15-37, penetrancia reducida.
- SCA 10
  - Inicio: de los 10 a 40 años.
  - Clínica: ataxia, disartria, epilepsia frecuente en familias mexicanas.
  - Curso: variable.
  - Genética: cromosoma 22q13, expansión de pentanucleótido ATTCT, se presenta enfermedad con 800 a 4500 y es normal entre 10 a 22.
- SCA 11
  - Inicio: tercera década.
  - Clínica: ataxia, disartria, nistagmo, seguimiento sacádico, hiperreflexia. Sin alteraciones sensoriales ni extrapiramidales.
  - Curso: lentamente progresiva, a menudo leve, esperanza de vida normal.
  - Genética: cromosoma 15q14-21.3.
- SCA 12
  - Inicio: cuarta década.
  - Clínica: ataxia, temblor de acción, disartria, nistagmo, seguimiento sacádico, neuropatía, hiperreflexia, mioquimia, bradicinesia, distonía axial, demencia.
  - Curso: variable.
  - Genética: cromosoma 5q31, expansión CAG con 55 a 93 repeticiones se presenta enfermedad y es normal entre 7 y 32.
- SCA 13
  - Inicio: en la infancia, pudiendo llegar a presentarse en adultos.
- Clínica: ataxia, retraso mental, disartria, nistagmo, hiperreflexia.
- Curso: lentamente progresiva.
- Genética: cromosoma 19q13.3-q13.4.
- SCA 14
  - Inicio: tercera a quinta década, con rango amplio.
  - Clínica: ataxia, mioclonías axiales, hiperreflexia, nistagmus, disartria.
  - Curso: lentamente progresiva.
  - Genética: cromosoma 19q13.4-qter.
- SCA 15
  - Inicio: tercera década con rango amplio.
  - Clínica: ataxia, nistagmus, disartria.
  - Curso: lentamente progresiva.
  - Genética: cromosoma 3p24.2-3pter.
- SCA 16
  - Inicio: quinta década con rango amplio.
  - Clínica: ataxia, temblor cefálico, disartria, nistagmo.
  - Curso: lentamente progresiva.
  - Genética: cromosoma 8q23-24.1.
- SCA 17
  - Inicio: tercera década con rango muy amplio.
  - Clínica: ataxia, deterioro cognitivo, demencia, distonía, parkinsonismo, corea, psicosis, hiperreflexia, epilepsia. Fenotípicamente puede ser similar a la enfermedad de Huntington.
  - Curso: variable.
  - Genética: cromosoma 6q27 con expansión de CAG, con 45 a 66 repeticiones presenta enfermedad y es normal entre 25 y 42.
- SCA 18
  - Inicio: primera a tercera década.
  - Clínica: ataxia, neuropatía, debilidad, respuestas plantares extensoras, pérdida de la audición.
  - Curso: lentamente progresiva.
  - Genética: cromosoma 7q22-q32.

### *Atrofia dentadorubro-palidoluysiana (DRPLA)*

Se caracteriza por un fenotipo variable, iniciándose la enfermedad entre la primera y sexta década de vida. Aquellos de inicio juvenil se presentan en forma de una epilepsia mioclónica progresiva. En contraste, en quienes comienza en la edad adulta, después de los 20 años, suelen presentar un cuadro similar a la enfermedad de Huntington, con ataxia, coreoatetosis, demencia y epilepsia.

Esta enfermedad es más común en entrevista en la población de Japón pero ha sido descrita también en otras poblaciones.

Su estudio con resonancia magnética cerebral demuestra atrofia del cerebelo y tronco cerebral, calcificación de los ganglios basales y cambios en la sustancia blanca. Desde el punto de vista genético, se debe a las repeticiones expandidas CAG en el cromosoma 12p13.31, que codifica la Atrofina-1 proteínas citoplasmática cuya acumulación es tóxica. Cuando se presentan entre 49 y 88 repeticiones se expresa la enfermedad, presentándose un fenotipo normal con menos de 30 repeticiones. Se muestra el fenómeno de anticipación y existe una correlación inversa entre el largo de las repeticiones y la edad de inicio de la enfermedad.

### *Ataxia episódica tipo I y tipo II*

Inicialmente esta forma de ataxia se presenta durante la infancia y la adolescencia y son caracterizadas por breves ataques de ataxia que pueden durar segundos a minutos y ser precipitados al ponerse de pie o por ejercicio, en el caso de la primera. La segunda se distinguió por presentar episodios más largos que incluyen ataxia y disartria además de vértigo, náuseas y diplopía. Ambas corresponden a alteraciones genéticas en canales voltaje dependiente: la primera en canales de potasio y la segunda, en canales de calcio.

## **Ataxias autosómicas recesivas**

### **Clasificación:**

- Ataxia de Friedreich
- Deficiencia de coenzima q10
- Ataxia-telangiectasia
- Ataxia con apraxia oculomotora
- Xerodermapigmentoso

- Síndrome de Cockayne
- Ataxia con deficiencia de vitamina E
- Abetalipoproteinemia
- Enfermedad de Refsum
- Xantomatosis cerebrotendinosa
- Ataxia espástica AR de Charlevoix-Saguenay
- Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil
- Ataxia cerebelosa de inicio precoz
- Ataxia con hipogonadismo

### *Ataxia de Friedreich (FRDA)*

Esta corresponde a la ataxia más frecuente en el mundo occidental. Su prevalencia se estima aproximadamente en uno por cada 30.000 a 50.000 habitantes y representa alrededor del 75% de las ataxias en general.

Suele iniciarse antes de los 25 años, en la adolescencia, con ataxia, disartria, trastornos de tipo oculomotor, pérdida sensorial, arreflexia y plantar extensor. El estudio neuro fisiológico evidencia una neuropatía axonal de tipo sensitiva que, clínicamente, se expresa como una pérdida de la propiocepción y de la sensibilidad vibratoria. El fenotipo puede variar, presentándose variantes de inicio tardío (LOFA) como en el cuadro que se muestra sobre la sexta o séptima década en forma de una ataxia espástica con hiperreflexia. Su progresión suele ser lentamente progresiva con un compromiso sistémico que incluye miocardiopatía y diabetes que se puede iniciar en forma de intolerancia a la glucosa. El estudio neuropatológico muestra degeneración de las vías espinocerebelosas, columnas dorsales, tractos piramidales, ganglio raíz dorsal.

### **Criterios diagnósticos:**

Primarios
<ul style="list-style-type: none"><li>• Comienzo antes de finales de la pubertad (&lt;20 años)</li><li>• Ataxia de la marcha progresiva</li><li>• Disartria</li><li>• Pérdida de sensibilidad postural y el sentido de vibración</li><li>• Ausencia de ROT profundos</li><li>• debilidad muscular</li></ul>



Secundarios
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuestas plantares extensoras</li> <li>• Pie cavo</li> <li>• Escoliosis</li> <li>• Miocardiopatía</li> <li>• Otros</li> </ul>

Estos criterios son de utilidad para una aproximación diagnóstica. Sin embargo, actualmente el diagnóstico genético suele estar al alcance de la población.

La FRDA corresponde a una expansión de repetición GAA en el cromosoma 9q13-q21.1 en más del 90% los casos, no obstante, existe un pequeño grupo, del 3 a 4%, que puede corresponder a mutaciones puntuales. La enfermedad se presenta cuando se encuentran entre 67 a 1700 repeticiones, siendo normal entre 6 y 34. Existe una relación directa entre la cantidad de las repeticiones y la presencia de diabetes y otros compromisos sistémicos. Se trata de una región codificante que produce la frataxina, una proteína mitocondrial implicada en el transporte de hierro, que se acumula en la mitocondrias, aumentando el estrés oxidativo.

### *Ataxia telangiectasia (AT)*

La ataxia telangiectasia es la segunda causa más común de ataxia temprana y representa 1 en 40.000 a 300.000 nacidos vivos. Se manifiesta en todo el mundo.

Se inicia en los primeros años de vida, caracterizándose por presentar telangiectasias oculocutáneas, déficit inmune y predisposición a desarrollar tumores malignos. En lo neurológico muestra ataxia, disartria, apraxia oculomotora, distonía, coreoatetosis, hiporreflexia, hipoestesia, atrofia muscular distal, enlentecimiento cognitivo. Desde el punto de vista sistémico, se encuentran alteración de la inmunidad humoral y celular, aumento de la incidencia de tumores malignos, radiosensibilidad, infertilidad, diabetes.

Es una enfermedad que provoca rápidamente dependencia, pues requiere silla de ruedas aproximadamente a los 10 años de evolución y, en general, la muerte ocurre en la adultez joven.

En raras ocasiones se observa sobrevida mayores a los 50 años.

Es común que el diagnóstico esté relacionado con los hallazgos no neurológicos como las telangiectasias oculocutáneas que se presentan en más del 95% de los pacientes. Es frecuente que, después de los 2 a 4 años de evolución aparezca la ataxia. Los niveles de alfa feto proteína están usualmente elevados y existe déficit inmunológico variable en forma concomitante debido al incompleto desarrollo del tipo. Son pacientes que presentan infecciones del árbol respiratorio en forma recurrente debido a su inmunodeficiencia. Enfermedades malignas ocurren en más del 40% de los pacientes, de los cuales, el 85% corresponden a leucemias o linfomas.

Desde el punto de vista genético, corresponde a una mutación en el cromosoma 11q22-23, dentro del gen ATM. Se pueden encontrar más de 270 mutaciones en este gen que codifica la proteína ATM, cuyo rol es la reparación del ADN.

- Ataxia con apraxia oculomotora 1
  - Inicio: en la infancia.
  - Clínica: ataxia, neuropatía, apraxia oculomotora, distonía.
  - Genética: cromosoma 9p13, el área que codifica aprataxina.
- Ataxia con apraxia oculomotora 2
  - Inicio: en la infancia.
  - Clínica: ataxia, neuropatía, apraxia oculomotora, distonía.
  - Genética: cromosoma 9q34 en el área que codifica senataxina.
- Ataxia con deficiencia de vitamina (AVED)
  - Inicio: primera y segunda década.
  - Clínica: similar a FRDA, excepto falta de cambios oculomotores y esqueléticos, HCM (19%) retinitis pigmentaria, en algunos niveles de vitamina E muy bajos (<2,5 mg/L), cuadro tratable con altas dosis de vitamina E.
  - Genética: cromosoma 8q13.1-Q13.3. Mutación en la proteína de transferencia de alfa-tocoferol ( $\alpha$ TTP).

- Abetalipoproteinemia
  - Inicio: primera y segunda década.
  - Clínica: muy similar a la ataxia con deficiencia de vitamina E, pero, con mala absorción gastrointestinal. Laboratorio: muy baja circulación de  $\square$ -lipoproteínas VLDL, LDL, quilomicrones, vitamina E y vitaminas liposolubles bajas; acantocitos.
  - Genética: cromosoma 4q22-q24, encontrándose mutación en la subunidad de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP).
- Enfermedad de Refsum
  - Inicio: infancia, niños, adolescentes.
  - Clínica: en lo neurológico, ataxia, neuropatía desmielinizante sensitiva motora, retinitis pigmentaria, sordera. En lo sistémico: ictiosis, diabetes, esquelética. Resulta tratable con la restricción <10 mg/día, mejora la ataxia y la neuropatía, sin embargo, no hay beneficios en la visión ni la pérdida de audición.
- Xantomatosis cerebrotendinosa
  - Inicio: después de la pubertad.
  - Clínica: ataxia, neuropatía, hiporreflexia, debilidad distal, médula espinal/motoneurona superior, parálisis pseudobulbar. En lo sistémico, aterosclerosis prematura, xantelasma, engrosamiento de tendones, cataratas. En los exámenes de laboratorio se puede encontrar aumento de alcohol biliar urinario; resonancia magnética cerebral - atrofia cerebelosa. Su manejo incluye el uso de ácido quenodeoxicólico.
  - Genética: cromosoma 2q33-qter; defecto en gen CYPY21A1.
- Ataxia espástica AR de Charlevoix-Saguenay
  - Inicio: durante el período de la infancia.
  - Clínica: en lo neurológico presentan ataxia, espasticidad de inicio temprano, hiperreflexia, fibras nerviosas mielínicas retinianas prominentes, debilidad distal, vejiga neurogénica. En lo sistémico se observa prolapso de la válvula mitral, pie cavo, dedos en martillo. Su progresión es lenta.
  - Genética: cromosoma 13p12, mutación en gen que codifica la proteína saccina.

## Ataxia ligada al X

### *Síndrome temblor-ataxia ligado al X frágil premutación*

El síndrome del X frágil es la causa más común de retardo mental de origen hereditario en aquellos pacientes que son portadores genéticos de este síndrome. Sin embargo, no alcanzaron a expresarse fenotípicamente y pueden manifestarse en forma tardía, lo que se ha conocido como síndrome temblor-ataxia de la premutación del X frágil.

Los síntomas suele iniciarse después de los 50 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Su presentación es en forma de ataxia de la marcha, temblor, parkinsonismo, deterioro cognitivo, polineuropatía, disfunción autonómica. Desde el punto de vista sistémico, se puede observar insuficiencia ovárica prematura. En el estudio con resonancia magnética cerebral, se observa atrofia cerebral y del cerebelo, la señal T2 puede mostrar aumento de su intensidad en los pedúnculos cerebelosos medios. En lo genético, es una enfermedad por expansión de CGG en el Gen FMR localizado en cromosoma Xq27.3. Se puede definir un estado de premutación repetición de 55 a 200.

---

## Reference List

- (1) Hall DA, O'keefe JA. Fragile x-associated tremor ataxia syndrome: the expanding clinical picture, pathophysiology, epidemiology, and update on treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012;2.
- (2) Jacobi H, Rakowicz M, Rola R, Fancellu R, Mariotti C, Charles P, et al. Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): Validation of a New Clinical Assessment Instrument. *Cerebellum* 2012 Oct 23.
- (3) Jacobi H, Minnerop M, Klockgether T. [The genetics of spinocerebellar ataxias]. *Nervenarzt* 2013 Feb;84(2):137-42.
- (4) Klockgether T. The clinical diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008;7(2):101-5.
- (5) Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010 Jan;9(1):94-104.
- (6) Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 2011 Aug;24(4):339-45.
- (7) Perlman SL. A review of Friedreich ataxia clinical trial results. *J Child Neurol* 2012 Sep;27(9):1217-22.
- (8) Synofzik M, Soehn AS, Gburek-Augustat J, Schicks J, Karle KN, Schule R, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix Saguenay (ARSACS): expanding the genetic, clinical and imaging spectrum. *Orphanet J Rare Dis* 2013 Mar 15;8(1):41.