

INTRODUCCION

El tratamiento convencional de la enfermedad de Parkinson (EP) consiste en la utilización de Levodopa y otros fármacos, que intentan compensar el déficit dopaminérgico responsable de la mayor parte de los síntomas de la enfermedad. Actualmente el tratamiento farmacológico no permite compensar la enfermedad indefinidamente. En al menos el 50% de los pacientes tratados con fármacos surgen importantes complicaciones en forma de fluctuaciones de la movilidad, movimientos involuntarios y alteraciones psiquiátricas, que perturban gravemente el control terapéutico y conllevan una importante incapacidad funcional. Adicionalmente, el cuadro clínico se agrava con la existencia de síntomas con menor o escasa respuesta farmacológica, tales como los trastornos de la marcha, el lenguaje y el equilibrio.

El desarrollo de los fármacos antiparkinsonianos en los últimos 25 años ha intentado modificar estas complicaciones motoras y ofrecer una reducción satisfactoria de las manifestaciones cardinales de la enfermedad, generando combinaciones ingeniosas de levodopa y sintetizando nuevas moléculas que mimeticen la actividad de la levodopa, aplicándolos por diferentes vías y métodos, logrando el control parcial y temporal de esas complicaciones y con frecuentes efectos colaterales intolerables.

Hasta el momento han sido ensayados o están en ensayo más de 100 compuestos farmacológicos y la regla general es que los productos que mejoran los síntomas cardinales inducen o se asocian a complicaciones. Desde su introducción hace 30 años la levodopa se mantiene como la principal estrategia terapéutica farmacológica en el tratamiento de la EP, por su demostrada eficacia en el control sintomático, su influencia en el incremento de la calidad de vida de estos pacientes y por su demostrada capacidad de incrementar la expectativa de vida de los mismos. En consecuencia, los esfuerzos dirigidos a disminuir las complicaciones relacionadas a su uso crónico, han generado una variedad de compuestos dirigidos a estabilizar su concentración en sangre y a incrementar su permanencia y efecto en la sinapsis. Sin embargo, aunque con resultados parciales, no se atisba ningún producto o estrategia de combinación que resuelva la limitación originada por los efectos del uso crónico de levodopa. Por el contrario, con la progresión de la enfermedad aumentan las demandas del precursor de dopamina y con ello su toxicidad.

En resumen existen dos tendencias farmacológicas bien establecidas:

Disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Control sintomático incluida la eliminación de las complicaciones asociadas al tratamiento farmacológico crónico.

La imposibilidad de lograr esos objetivos en la actualidad por métodos farmacológicos ha generado la tendencia a evaluar la cirugía como tratamiento alternativo; las razones fundamentales de este renovado interés por la cirugía estereotáxica pueden resumirse en los siguientes apartados.

Falta de perspectivas farmacológicas a medio plazo que permitan tratar o prevenir las complicaciones asociadas con la levodopoterapia crónica.

Un mayor conocimiento fisiopatológico de las estructuras implicadas en el origen del síndrome parkinsoniano.

Notables avances técnicos que permiten definir la estructura deseada y su relación especial con estructuras vecinas, así como su nivel de actividad.

La cirugía funcional estereotáxica como opción terapéutica en la EP se remonta a 1939. Los conocimientos generados a partir del estudio de los ganglios basales y el desarrollo de la exploración fisiológica de la actividad neuronal en animales de experimentación y en enfermos parkinsonianos han permitido establecer una teoría más coherente sobre la disfunción de los circuitos motores en esta enfermedad. Estos elementos ofrecen un sustento fisiopatológico más racional para el abordaje quirúrgico focal.

Por su parte, el desarrollo tecnológico ha condicionado una mayor resolución en la visualización de esas estructuras por imágenes. A su vez el desarrollo de sistemas de registro de la actividad eléctrica espontánea o inducida de esas estructuras permite definir con mayor exactitud su posición, límites, relaciones anatómicas con estructuras vecinas y comportamiento en relación al movimiento o a los síntomas componentes del parkinsonismo, lo que le confiere un carácter idóneo para establecer y caracterizar con seguridad el área afectada.

Todo este soporte tecnológico permite replantear la cirugía estereotáctica funcional como una opción terapéutica eficaz y segura. En ese contexto alrededor de 1985, se reinician las experiencias con dos resultados espectaculares; el control del temblor y la rigidez por el abordaje superselectivo del núcleo VIM del tálamo y la mejoría drástica de la hipocinesia con abolición de la toxicidad inducida por L-dopa por el abordaje de la región posteroventral del globus pallidus medial.

En consecuencia existen suficientes evidencias para suponer que en los próximos años se impondrá el tratamiento quirúrgico como la primera opción terapéutica alternativa al uso crónico de la Levodopa. Con una prevalencia estimada en alrededor de 1 a 2 por 1000 habitantes, aumentando esta cifra hasta un 4 por mil en la población mayor de 50 años y con una proporción superior al 50% de casos moderados-severos con complicaciones evolutivas o de casos caracterizados por pérdida evolutiva de la respuesta a la L-dopa y acentuada asimetría, podría estimarse la existencia de más de 7.800 pacientes parkinsonianos susceptibles de tratarse por estos métodos en nuestro país, para quienes por otra parte pudiera no existir otra alternativa.

¿QUE ES LA ENFERMEDAD DE PARKINSON?

La enfermedad de Parkinson constituye una de las causas más comunes de incapacidad neurológica y funcional en la vida adulta, afectando actualmente a unas 80.000 personas en España, de las cuales un 10% son menores de 50 años, y el Parkinson se les diagnosticó antes de cumplir los 40. A pesar de que no son infrecuentes los casos de enfermedad de Parkinson en personas menores de 50 años, esta enfermedad comienza generalmente en la quinta o sexta década de la vida, lo que revela el creciente impacto de este trastorno debido al progresivo envejecimiento de la población mundial. Se puede decir que es un mito el que la enfermedad de parkinson sea exclusiva de la vejez, dado que puede haber parkinsonismo juvenil e infantil.

Es una **enfermedad crónica, progresiva y degenerativa** *debido a la falta de* una sustancia llamada **dopamina** en el tronco cerebral, debido a una lesión anatómica en la sustancia negra, que lleva a que los *pacientes afectados* presenten **tres síntomas básicos: temblor, rigidez e hipocinesia**. La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la degeneración crónica y progresiva de las estructuras cerebrales encargadas de la coordinación, del movimiento, el equilibrio, el mantenimiento del tono muscular y la postura, lo que se asocia con una evidente pérdida de independencia y autocontrol del paciente.

Los **síntomas suelen iniciarse de una manera lenta y progresiva**, a veces el primer síntoma es un estado depresivo, una dificultad para girarse en la cama o para ponerse los zapatos. En otras circunstancias son los familiares del paciente quienes notan que realiza todas las actividades un poco más lento de lo normal: más tiempo duchándose, al caminar, al escribir, etc.

No se conoce con exactitud la causa de la muerte de las neuronas productoras de dopamina del tronco cerebral, hay indicios de **factores ambientales y genéticos** que pudieran jugar un papel importante en el origen de la enfermedad, sin embargo, en muchos pacientes no se encuentran ningún factor determinante.

La esperanza de vida del paciente afectado por la enfermedad del parkinson es igual al del resto de la población, sin embargo, **la calidad de vida disminuye progresivamente a medida que la enfermedad avanza**. La calidad de vida, también depende de la manera en que se haya tratado al paciente, tratamientos agresivos con altas dosis de l-dopa llevarán a complicaciones en un corto plazo, complicaciones, la mayoría de veces, imposibles de controlar con fármacos llevando al paciente precózzmente a la cirugía del parkinson. Tratamientos conservadores en fases iniciales con agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la COMT retardarán la aparición de estas complicaciones, aunque se piensa que de un **20% a un 30% de lo pacientes, serán candidatos a la cirugía del parkinson**.

Enfermedad de Parkinson y Síndrome parkinsoniano

Son dos cosas distintas. La enfermedad de Parkinson es el proceso que bastante aproximadamente describió James Parkinson en 1817. Sabemos que se produce una degeneración primaria de la sustancia negra. La etiología de esta enfermedad sigue siendo desconocida.

Por otro lado, hay enfermedades o procesos diferentes a la enfermedad de Parkinson, pero que se presentan con síntomas parecidos. Se habla entonces de síndrome parkinsoniano o parkinsonismo.

La sustancia negra palidece

En la enfermedad de Parkinson y en los parkinsonianos la zona que más se altera es la sustancia negra situada en la parte alta del tronco del encéfalo (mesencéfalo). Sus neuronas contienen mucho hierro por lo que son más oscuras de lo normal, y producen dopamina.

En la enfermedad de Parkinson se van muriendo rápidamente las neuronas de la sustancia negra con lo que esta zona se vuelve más pálida, cada vez se produce menos dopamina, y se dificulta más la conexión de la sustancia negra con el estriado. Esto es lo que va a producir los síntomas principales de la enfermedad.

La mayor parte de las veces no se sabe porque mueren las células de la sustancia negra y se habla de enfermedad de Parkinson o parkinsonismo idiopático.

Los signos y síntomas del Parkinsonismo se originan en una alteración de la función en dos regiones de los ganglios basales: la sustancia negra y el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen). Estas masas nucleares centrales de materia gris contienen prácticamente toda la dopamina del encéfalo humano. La dopamina es una sustancia química y una de las aminas neurotransmisoras que transporta el impulso eléctrico de una neurona a otra. En el Parkinson hay una reducción específica en la concentración de la dopamina en la sinapsis. Esta falta de dopamina es consecuencia de una degeneración neuronal. La causa de la degeneración en la sustancia negra y el cuerpo estriado es desconocida, pero es un proceso progresivo y con una duración de unos 10–15 años. En los casos peores, la inmovilidad creciente lleva eventualmente a la pérdida de peso, escaras por presión y complicaciones respiratorias, que son la causa habitual de muerte.

Marcadores de la enfermedad

En la enfermedad de Parkinson las neuronas dañadas siempre tienen unas partículas peculiares, pequeñas inclusiones eosinófilas que se denominan cuerpos de Lewy. No se sabe si la causa es un defecto de la propia neurona o si se trata de una toxina externa que la lesiona, pero siempre están los cuerpos de Lewy, son pues verdaderos marcadores de la enfermedad de Parkinson.

Los síntomas y signos principales

Los síntomas clásicos de la enfermedad de Parkinson son tres: temblor, rigidez e hipocinesia. Esta triada clásica es lo que los primeros neurologos consideraban característico.

De triada a tétrada

Más tarde calleron en la cuenta de que casi todos los parkinsonianos llegan a perder los reflejos posturales, los que permiten variaciones automáticas de posición para adaptarse a nuevas situaciones, añadiéndose éste como cuarto síntoma. Todos los síntomas tendrán un comienzo insidioso y una progresión muy lenta.

Signos

Postura: El paciente con enfermedad de parkinson muestra usualmente alguna alteración en la postura. Cuando está de pie hay una ligera flexión en todas las articulaciones que provoca la "postura de simio", con las caderas y rodillas levemente flexionadas, los hombros redondeados y la cabeza sostenida hacia delante con los brazos encorvados a través del cuerpo y echado hacia delante. Más raramente, la anomalía en la postura consistirá en una tendencia a inclinarse hacia atrás con una posición bastante erecta.

Al sentarse, el paciente tiende a hundirse en el asiento, resbalando a menudo hacia el costado a menos que sea sostenido por el brazo de la silla. Nuevamente la cabeza puede caer hacia delante sobre el pecho.

La postura anormal puede ser corregida voluntariamente, pero únicamente en forma temporal y con esfuerzo y concentración considerables.

Equilibrio: Al estar de pie, estos pacientes tienen la tendencia a caerse hacia delante. No son capaces de hacer los movimientos rápidos compensatorios para recobrar el equilibrio y son, en consecuencia, fácilmente derribados. Cuando comienzan a caminar tienen dificultad para derivar el centro de gravedad desde uno al otro pie, de modo que sus pasos se tornan cortos y lerdos, y el paciente puede inclinarse demasiado hacia delante mientras camina, teniendo que "cazar" su centro de gravedad para evitar caer hacia delante.

Existen dificultades específicas para girar o iniciar los movimientos de la marcha. El paciente describe la sensación "como si los pies estuvieran pegados al suelo". En el parkinsoniano este tipo de marcha recibe el nombre de "Marcha festinante", se caracteriza por: pasos pequeños que se hacen progresivamente más rápidos hasta detenerse ante un obstáculo.

Levantarse de una silla puede ser difícil porque el paciente ya no puede juzgar automáticamente como ubicada su centro de gravedad sobre sus pies. En consecuencia, cae hacia atrás, hacia la silla, cada vez que intenta levantarse.

Movimientos aprendidos y voluntarios: La magnitud y velocidad de los movimientos está reducida (acinesia). Al caminar, el paciente tiende a hacerlo con pasos pequeños y más lentamente. El habla se torna más lenta y suave. La escritura a mano tiende a hacerse más pequeña y junta y se retarda después de unas pocas palabras y se vuelve cada vez más desprolija. Cortar la comida puede volverse imposible, lo mismo que abotonarse y atarse los zapatos. Los movimientos repetitivos tales como batir o cepillar están a menudo particularmente afectados.

Por contraste, ciertos movimientos coordinados en forma compleja, tales como conducir un coche pueden estar relativamente poco afectados. En forma similar, la preparación de las comidas y tareas tales como la limpieza de la casa o el uso de la máquina de escribir pueden plantear pocos problemas, a pesar de hacerse

más lentamente de lo normal.

Movimientos automáticos: Están específicamente reducidos o perdidos. El paciente parpadea infrecuentemente, y su cara sin expresión "como máscara" (facies amimica), le da apariencia espuria de estupidez. No hay ninguno de los incansables movimientos asociados de las manos que se ven en el ser normal. El paciente no balancea sus brazos al caminar, pero en lugar de ésto camina con ellos colgando, ligeramente flexionados a nivel del codo.

Tragar saliva automáticamente también está alterado, de modo que estos pacientes tienden a babear involuntariamente, en especial cuando se sientan con la cabeza flexionada sobre el pecho.

La tos, como una respuesta refleja automática para limpiar las vías aéreas, puede ser deficiente, y existe, en consecuencia, el riesgo de infección respiratoria.

Rigidez: El tono muscular está aumentado, pero la resistencia al movimiento pasivo de una articulación es uniforme en toda la extensión del movimiento. Se describen dos tipos de rigidez parkinsoniana: "en tubo de plomo" cuando la resistencia es uniforme o plástica, y "en rueda dentada" cuando la resistencia es intermitente.

A pesar de que la rigidez no explica la pobreza de movimientos, indudablemente contribuye a ella. En forma similar, la rigidez es en parte responsable de la producción del dolor muscular.

La rigidez puede ser muy asimétrica o inclusive unilateral. Puede afectar ocasionalmente un solo grupo muscular en un grado significativo, tal como los músculos del cuello, antebrazo o muslo, y se incrementa con la tensión nerviosa o un ambiente frío.

Temblor: como la rigidez, el temblor es usualmente asimétrico o unilateral. Consiste en una contracción alterna de grupos musculares opuestos que causa un movimiento rítmico de alrededor de 4 a 6 ciclos por segundo, es regular, de escasa amplitud, disminuye con el movimiento voluntario, desaparece con el sueño, aumenta con el cansancio. El temblor es usualmente máximo en la periferia y afecta al brazo más frecuentemente que a la pierna, es casi excepcional en el mentón.

El temblor es más una molestia que una incapacidad, ya que es máximo en reposo. La ansiedad o conciencia de sí mismo incrementa el temblor de modo que la turbación en cualquier ocasión social puede llegar a ser intolerable.

Mente y personalidad del parkinsoniano

James Parkinson cometió equivocaciones al describir la enfermedad. Una de las más llamativas fue su expresa afirmación de que, en los enfermos, la inteligencia no se afectaba.

Hoy sabemos que la mente y la personalidad del parkinsoniano son diferentes. Los cambios, sobretudo al principio, pueden ser limitados, casi imperceptibles. Pero en algunos pacientes, es tan intenso el deterioro de las funciones mentales y psicológicas que llegan a representar un problema grave. En comparación con otras personas de su edad, presentan una serie de dificultades mentales o cognitivas de escasa intensidad. En algunos casos solo al hacer determinados "test" o pruebas neuropsicológicas es cuando se pone de manifiesto el fallo. Las funciones que más se afectan son la integración visuo-espacial y la forma en que se ejecutan determinadas acciones motoras. Esta disminución de la percepción e integración visuo-espacial es la que les hace dudar cuando van a atravesar una puerta estrecha, y también puede contribuir a frecuentes caídas.

El pensamiento del parkinsoniano es lento, carece de "reflejos mentales", su cerebro tarda mucho tiempo en procesar la información y resulta especialmente dificultoso cambiar de un programa motor a otro. Esto es lo que se conoce como Bradifrenia, un síntoma que consiste en el enlentecimiento de determinados procesos

mentales y que hay que diferenciar de la demencia.

Solo en algunos de los parkinsonianos se encuentra lo que clinicamente denominamos demencia, entre 15–20%

Los trastornos afectivos en los parkinsonianos suelen expresarse clinicamente como depresión, ansiedad, ataques de pánico o agitación.

La mitad de los parkinsonianos sufre depresión en algún momento. Sin ser tan frecuente como la depresión, la ansiedad se observa en bastantes parkinsonianos. Los antidepresivos suelen mejorar tanto una cosa como otra.

En los pacientes con Parkinson también se observa labilidad emocional; las emociones en estos pacientes están sujetas a grandes cambios en periodos muy breves de tiempo con alteración del estado de ánimo.

Problemas concretos

A parte de las grandes líneas de tratamiento y de los síntomas importantes (temblor, rigidez, hipocinesia), en la enfermedad de Parkinson pueden aparecer problemas concretos que exigen un planteamiento y soluciones específicas.

En muchos parkinsonianos la saliva se escapa de la boca, resbalando por los labios sin que el paciente pueda evitarlo. Antes se pensaba que se debía a un exceso de producción de saliva, pero no es así, la aparente hipersialorrea se debe a que no la tragan bien.

Los trastornos de deglución son más frecuentes conforme avanza la edad. La dificultad al tragar provoca que la saliva se acumule, lo que, a su vez, empeora la deglución, trastorna el lenguaje y produce el babeo. Si la disfagia es importante, llega a comprometer la hidratación o el estado nutricional, o puede ser la causa de complicaciones respiratorias.

El apetito y la saciedad precisan circuitos neuronales complejos. Los parkinsonianos pesan, en general, menos que los sujetos normales y tienen menos apetito. Se atribuye esta anorexia a un trastorno central primario del apetito, incluso se habla de un síndrome hipotalámico lateral, en la enfermedad de Parkinson. Habría que aclarar si el trastorno del apetito se puede deber a otros factores como: trastornos de la deglución, dificultad motora, efectos anorexígenos de la medicación, o la depresión y otras alteraciones psicológicas.

Los trastornos urinarios suelen producirse tarde y casi siempre consisten en que un músculo de la vejiga se activa más de la cuenta. Esto hace que el parkinsoniano tenga que levantarse a orinar por la noche (nicturia), y que durante el día aumente la frecuencia con la que va a orinar.

Los parkinsonianos se quejan de sudoración excesiva que, en ocasiones, aparece subitamente, con sensación de intenso calor y efusiones profusas que empapan sus ropas o las sábanas (hiperhidrosis paroxística)

El caso límite de alteración de termorregulación es el síndrome de hipertermia maligna, una complicación rara que puede observarse durante una crisis acinética. La temperatura corporal alcanza o sobrepasa los 40° C, mientras que la velocidad de sedimentación permanece normal.

Algunos parkinsonianos tienen la piel con aspecto moteado, azulado. Ésto suele estar relacionado con alteraciones vasomotoras de base disautonómica.

Las glándulas sebáceas funcionan demasiado en los pacientes con enfermedad de Parkinson, especialmente a nivel del cuero cabelludo y rostro.

Conforme va progresando la enfermedad se producen algunos problemas respiratorios de índole mecánica que son consecuencia directa de la postura en flexión, de la rigidez de la pared torácica anormalmente baja. También se puede producir obstrucción de las vías altas cuando existen movimientos involuntarios de la glotis y estructuras supraglóticas.

Se observa un trastorno del habla en el parkinsoniano. Se resume en una disartria hipocinética, consecuencia del fallo general, en mayor o menor grado, de todos los subsistemas que intervienen en la ejecución verbal: la fonación (habla de menor intensidad, entrecortada y algo ronca), la prosodia (carece de melodía al hablar, resultando una voz monótona, sin cambios de volumen ni de timbre), la articulación (las sílabas se arrastran y se pierde precisión al articular) y la velocidad (las palabras salen con un ritmo irregular)

El dolor y otros síntomas sensitivos son frecuentes en la enfermedad de Parkinson, pues se dan aproximadamente en el 40% de los casos. Hay un tipo especial de alteración sensitiva, de aparición nocturna, que se denomina Síndrome de las piernas inquietas. El paciente cuando se acuesta siente molestias sensitivas importantes en los pies, teniendo la necesidad de mover los miembros inferiores con mucha frecuencia.

Las caídas son un gran problema por sus consecuencias, como fracturas y otras complicaciones médicas, que limitan seriamente la movilidad y amenudo precipitan la necesidad de cuidados de enfermería en domicilio.

Hay muchos factores que contribuyen: Escasa iluminación, suelo resbaladizo, pasillos y escaleras, baños sin asideros o cocinas abarrotadas o desorganizadas, ropa o calzado inadecuado, uso de sedantes e hipnóticos, hipotensión ortostática, trastornos musculoesqueléticos, anomalías visuales, vestibulares o propioceptivas.

ETIOLOGÍA

Actualmente nadie conoce cuál es la causa de la enfermedad de Parkinson.

1. – Parkinson primario o idiopático

Hipótesis del envejecimiento prematuro

Hipótesis infecciosa

Hipótesis tóxica

2. – Parkinson secundario

Infecciones: encefalitis

Toxicos: manganeso, monóxido de carbono

Medicamentos: reserpina, neurolépticos

Hipoparatiroidismo

3. – Parkinson sintomático

Degeneración estriatonigral

Parálisis supranuclear progresiva

Hidrocefalia de baja presión

Enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Wilson

Comentaremos algunos de estos factores:

–Herencia y enfermedad de Parkinson

Al rededor de los años 40 varios estudios señalaron me incidencia del 38% de herencia positiva en una población general de pacientes parkinsonianos, sugiriendose una herencia autosómica dominante con penetración parcial.

Existen solo dos estudios en que se haya analizado de manera detallada la posibilidad de transmisión hereditaria de la enfermedad de Parkinson. Son los estudios realizados por Duvoisin y Martin. En estos estudios realizados cuidadosamente examinando la incidencia de la enfermedad de Parkinson en hermanos de los pacientes afectados, en comparación con la incidencia de enfermedad de Parkinson en hermanos del conyuge no afectado, no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos.

Aunque se han hecho estudios intentando demostrar esta teoria, entre ellos, estudios con gemelos monocigóticos y dicigóticos, los datos con los que contamos en la actualidad permiten descartar la existencia de factores hereditarios en la etiología de la enfermedad de Parkinson.

–Etiología virásica

Desde la epidemia de encefalitis letárgica y dado el alto número de pacientes con Parkinson secundario al virus de esta encefalitis se ha pensado siempre que la enfermedad de Parkinson pudiese tener un origen viral.

En cualquier caso la idea de una etiología viral de la enfermedad de Parkinson se ha analizado detalladamente. Han investigado utilizando la técnica de anticuerpos, la existencia de virus en el líquido cefalorraquídeo en una serie de pacientes con enfermedad de Parkinson, sin que fuese posible aislar ningún virus.

De hecho no se conoce ningún paciente ni ningún trabajo publicando alteraciones en las inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo.

En resumen, no existe ninguna evidencia para considerar un origen infeccioso en la enfermedad de Parkinson.

–Factores tóxicos

Hasta la fecha el único factor ambiental claramente relacionado con la incidencia de la enfermedad de Parkinson es el hábito de fumar.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson fuman menos que la población general. E incluso se ha demostrado que los pacientes con Parkinson, fumaban menos aun 10 años antes de desarrollar la enfermedad de Parkinson. El significado de estos hallazgos no es aun conocido. Por supuesto se plantea el problema del efecto farmacológico de la nicotina o algún cambio metabólico que pudiese proteger la sustancia negra del déficit dopaminérgico. La nicotina aumenta en el cerebro la cantidad de dopamina. También en el humo hay un producto que disminuye los niveles de la enzima MAO B y cuando disminuye esta enzima aumenta la dopamina. Pero también se sugiere una posible diferencia en la personalidad del paciente Parkinsoniano, que le predispone a no fumar, por lo que el paciente con Parkinson pudiera tener una personalidad premorbida que le diferencia de la población general.

–MPTP

La importancia de este agente tóxico merece un tratamiento especial. El MPTP es una sustancia tóxica, un subproducto mepevidínico, sintetizado por un grupo de jóvenes adictos a la morfina. En 1979 se describió un caso de un paciente de 19 años con típicos signos Parkinsonianos aparentemente debidos a la inyección intravenosa de esta sustancia.

En la actualidad existe un grupo de alrededor de 150 jóvenes (datos de 1986) con síndrome parkinsoniano secundario al MPTP.

La semejanza con la enfermedad del Parkinson es total desde el punto de vista clínico, e incluso en la respuesta positiva a la Levodopa y otros agonistas DA y aparición de oscilaciones motoras.

Es notorio que la lesión ataca casi exclusivamente a la sustancia negra, respetando el resto de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral. Resultados posteriores indican que el agente verdaderamente tóxico es el MPP+plus, un catabolito del MPTP. Existen algunos datos que sugieren que el MPP+plus puede existir de manera endógena, lo cual ampliaría aun más la importancia de estos hallazgos.

DIAGNOSTICO

Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es eminentemente clínico, por lo que se basa más en la detección de los síntomas presentes en el paciente que en los resultados obtenidos en algunas exploraciones complementarias, como la radiografía, el TAC, la RM o los análisis de sangre. En las fases iniciales de la enfermedad, el diagnóstico puede resultar dificultoso, siendo preciso descartar otras posibles enfermedades que cursen con parkinsonismo (diagnóstico diferencial). Igualmente, en un primer momento también resulta necesario investigar si las manifestaciones clínicas que presenta el enfermo pueden estar inducidas por el consumo de determinados fármacos.

Desde un punto de vista diagnóstico, se suele conceder una especial atención al temblor, sobre todo porque puede inducir a diagnósticos equivocados: no todos los enfermos de Parkinson presentan temblor, ni todos los temblores indican la presencia de Parkinson. Las modernas técnicas de neuroimagen sirven sobre todo para descartar otros procesos que pueden confundirse o superponerse con la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson no requiere el empleo rutinario de pruebas de neuroimagen. En la tomografía por emisión de positrones (PET) se observan rasgos diferenciales más netos, pero su uso no tiene hoy día fines diagnósticos.

ESTADOS DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Estadiage de Hoehn y Yahr

Estadio 1

Signos y síntomas en un solo lado

Síntomas leves

Síntomas molestos pero no incapacitantes

Presencia de síntomas con temblor en alguna extremidad

Amigos notan cambios en la postura, expresión facial y marcha

Estadio 2

Síntomas bilaterales

Mínima discapacidad

La marcha y la postura están afectadas

Estadio 3

Significante enlentecimiento de los movimientos corporales

Dificultad para mantener el equilibrio tanto de pie como al andar.

Disfunción generalizada moderadamente severa

Estadio 4

Síntomas severos

Todavía puede andar cierto recorrido

Rigidez y bradicinesia

No puede vivir solo

El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores

Estadio 5

Estadio caquético

Invalidez total

No puede andar ni mantenerse de pie

Requiere cuidados de una enfermera

El sistema que más se usa hoy en día es el **Unified Parkinson's Disease Rating Scale**, el cual es mucho más complicado.

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

El UPDRS es un sistema de clasificación para seguir el curso longitudinal de la enfermedad del Parkinson . Consta de las siguientes secciones: 1) Estado mental, Conducta, y Humor , 2) AVD y 3) Sección Motora . Estas son evaluadas mediante una entrevista. Algunas secciones requieren múltiples grados asignados a cada extremidad. La cantidad total de puntos puede ser 199, donde 199 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad.

I. Estado mental, Conducta, Humor

- **Afectación Intelectual**

0–ninguna

- 1-leve (olvido con recuerdo parcial de algunos hechos sin otras dificultades)
- 2-moderada pérdida de memoria con desorientación y moderada dificultad manejando problemas complejos
- 3-severa pérdida de memoria con desorientación temporal y a menudo espacial, severa dificultad con los problemas
- 4- severa pérdida de memoria con orientación sólo para personas, incapaz de juzgar o resolver problemas

• Trastorno del pensamiento

- 0-ninguno
- 1-sueño intenso
- 2-alucinaciones "benignas" con retención de las mismas
- 3-alucinaciones mas frecuentes sin retención, pueden interferir con la actividad diaria
- 4-alucinaciones persistentes, ilusiones, o psicosis floridas.

• Depresión

- 0-no presente
- 1-periodos de tristeza o culpabilidad superiores a lo normal, nunca presentes durante más de unos días o una semana
- 2-depresión persistente durante más de 1 semana
- 3-síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, abulia, pérdida de peso)
- 4-síntomas vegetativos con tendencias suicidas

• Motivación/Iniciativa

- 0-normal
- 1-menos afirmativo, más pasivo
- 2-pérdida de iniciativa o desinterés en actitudes electivas
- 3-pérdida de iniciativa o desinterés en la rutina diaria
- 4-abandono, pérdida completa de motivación

II. Actividades de la Vida Diaria

• Lenguaje

- 0-normal

- 1-levemente afectado, sin dificultad para ser entendido
- 2-moderadamente afectado, puede ser preguntado para repetir las cosas
- 3-severamente afectado, se le pide frecuentemente que repita las cosas
- 4-ininteligible la mayor parte del tiempo

• **Salivación**

- 0-normal
- 1-leve
- 2-moderada excesiva salivación, babeo nocturno
- 3-marcado babeo

• **Deglución**

- 0-normal
- 1-obstrucción rara
- 2-obstrucción ocasional
- 3-requiere comida blanda
- 4-requiere intubación

• **Escritura**

- 0-normal
- 1-levemente pequeña o lenta
- 2-todas las palabras pequeñas pero legibles
- 3-severamente afectada, no son legibles todas las palabras
- 4-mayoritariamente ilegibles

• **Cortar alimentos/Manejar Utensilios**

- 0-normal
- 1-lento y poco hábil pero se vale solo
- 2-puede cortar la mayoría de alimentos, para algunos necesita ayuda
- 3-le deben cortar la comida, pero puede alimentarse solo

4–necesita que lo alimenten

• **Vestir**

0–normal

1–lento, pero sin ayuda

2–ocasionalmente necesita ayuda

3–necesita considerable ayuda aunque puede hacer algunas cosas solo

4–necesita ayuda completa

• **Higiene**

0–normal

1–lento pero sin ayuda

2–necesita ayuda con la ducha o el baño o es muy lento en el cuidado de la higiene

3–necesita ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, ir al baño

4–necesita ayuda completa

• **Volverse en la Cama/ Ajustar las sábanas**

0–normal

1–lento pero sin ayuda

2–puede volverse o ajustar las sábanas pero con gran dificultad

3–no puede volverse o ajustarse las sábanas solo

4–necesita ayuda completa

• **Caídas–Sin relación al 'Freezing'**

0–ninguna

1–raras

2–ocasionales, menos de una por día

3–una por día de media

4–más de 1 por día

• **'Freezing' al caminar**

0-normal

1-raro, puede haber duda

2-caídas ocasionales por 'freezing'

3-frecuente freezing, caídas ocasionales

4-frecuentes caídas por 'freezin'

• **Andar**

0-normal

1-leve dificultad, arrastra las piernas o disminuye el balanceo de los brazos

2-moderada dificultad sin requerir ayuda

3-severa afectación que requiere asistencia

4-no puede andar incluso con ayuda

• **Temblor**

0-ausente

1-leve e infrecuente, no molesta al paciente

2-moderado, molesto para el paciente

3-severo, interfiere con muchas actividades

4-marcado, interfiere con muchas actividades

• **Molestias sensoriales relacionadas con el Parkinsonismo**

0-ninguna

1-ocasionalmente tiene insensibilidad, hormigueo, y leve dolor

2-frecuente pero no estresante

3-sensación de dolor frecuente

4-dolor insoportable

III. Examen Motor

• **Lenguaje**

0-normal

- 1-leve pérdida de expresión, dicción, volumen
- 2-monotono, mal articulado pero comprensible
- 3-marcada dificultad, difícil de entender
- 4-ininteligible

- **Expresión Facial**

- 0-Normal
- 1-leve hipomimia
- 2-leve pero definida disminución anormal de la expresión
- 3-mod. hipomimia, labios separados parte del tiempo
- 4-cara fija, labios separados 1/2 cm o más con pérdida completa de expresión

- **Temblor de Reposo**

- **Cara**

- 0-ausente
- 1-leve e infrecuente
- 2-leve y presente la mayor parte del tiempo
- 3-moderado y presente la mayor parte del tiempo
- 4-marcado y presente la mayor parte del tiempo

- **Extremidad Superior Derecha (ESD)**

- 0-ausente
- 1-leve e infrecuente
- 2-leve y frecuente la mayor parte del tiempo
- 3-moderado y frecuente la mayor parte del tiempo
- 4-marcado y frecuente la mayor parte del tiempo

- **ESI**

- 0-ausente
- 1-leve e infrecuente
- 2-leve y frecuente la mayor parte del tiempo

3-moderado y frecuente la mayor parte del tiempo

4-marcado y frecuente la mayor parte del tiempo

• **EID**

0-ausente

1-leve e infrecuente

2-leve y frecuente la mayor parte del tiempo

3-moderado y frecuente la mayor parte del tiempo

4-marcado y frecuente la mayor parte del tiempo

• **EII**

0-ausente

1-leve e infrecuente

2-leve y frecuente la mayor parte del tiempo

3-moderado y frecuente la mayor parte del tiempo

4-marcado y frecuente la mayor parte del tiempo

• **Temblor Postural o de Acción**

• **ESD**

0-ausente

1-leve, presente con acción

2-moderado, presente con acción

3-moderado, presente con acción y manteniendo la postura

4-marcado, interfiere con la alimentación

• **ESI**

0-ausente

1-leve, presente con acción

2-moderado, presente con acción

3-moderado, presente con acción y manteniendo la postura

4-marcado, interfiere con la alimentación

- **Rigidez**
- **Cuello**

0–ausente

1–leve o sólo con actividad

2–leve/moderada

3–marcada, en todo el rango de movimiento

4–severa

- **ESD**

0–ausente

1–leve o sólo con actividad

2–leve/moderada

3–marcada, en todo el rango de movimiento

4–severa

- **ESI**

0–ausente

1–leve o sólo con actividad

2–leve/moderada

3–marcada, en todo el rango de movimiento

4–severa

- **EID**

0–ausente

1–leve o sólo con actividad

2–leve/moderada

3–marcada, en todo el rango de movimiento

4–severa

- **EII**

0–ausente

1-leve o sólo con actividad

2-leve/moderada

3-marcada, en todo el rango de movimiento

4-severa

- **Tocarse la Punta de los Dedos**
- **Derechos**

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4-puede apenas realizarlos

- **Izquierdos**

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4-puede apenas realizarlos

- **Movimientos de la mano (abrir y cerrar las manos en rápida sucesión)**
- **Derecha**

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

- **Izquierda**

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

- **Movimientos Alternativos Rápidos (pronación y supinación de las manos)**

- **Derecha**

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

- **Izquierda**

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

- **Agilidad en la pierna (movimientos con el talón sobre el suelo, amplitud debería ser de 8 cm)**

- **Derecha**

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

- **Izquierda**

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

• **Levantarse de una silla (con brazos cruzados)**

0-normal

1-lento, puede necesitar más de un intento

2-se empuja hacia arriba con los brazos o la silla

3-tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda

4-incapaz de levantarse sin ayuda

• **Postura**

0-normal erecto

1-levemente inclinado, podría ser normal para una persona mayor

2-anormal. Inclinado, puede que hacia algún lado

3-severa inclinación con escoliosis

4-marcada flexión con postura muy anormal

• **Marcha**

0-normal

1-anda lentamente

2-anda con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión

3-afectación severa, necesita ayuda frecuente

4-no puede andar

• **Estabilidad Postural (test de retropulsion)**

0-normal

1-se recupera sin ayuda

2-caería si no se coge

3-se cae espontáneamente

4-imposible mantenerse de pie

- **Bradicinesia/ Hipocinesia**

0–nada

1–minima lentitud, podría ser normal

2–leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos

3–moderada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos

4–marcada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos

Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England

El estadio puede ser asignado por el neurólogo o por el paciente.

- **100%**–Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad.
- **90%**–Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal.
- **80%**–Independiente en la mayoría de tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento.
- **70%**–No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole tomar gran parte del día.
- **60%**–Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo.
- **50%**–Más dependiente. Necesita ayuda en la mitad de tareas cotidianas. Dificultad para todo.
- **40%**–Muy dependiente. Sólo puede realizar algunas tareas sin ayuda.
- **30%**–Con mucho esfuerzo puede realizar alguna tarea. Necesita mucha ayuda.
- **20%**–Nada solo. Severa invalidez.
- **10%**–Totalmente dependiente.
- **0%**–Funciones vegetativas como la deglución, función urinaria e intestinal no funcionan. Postrado en cama.

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con Parkinson debe ser multidisciplinario es individualizado a cada paciente. Se recurrirá a un tratamiento medicamentoso, cuidado general, fisioterapia, Terapia ocupacional, tratamiento quirúrgico, entre otros.

Tratamiento medicamentoso:

El tratamiento médico o farmacológico de los pacientes con enfermedad de parkinson, es muy complejo y varía de paciente en paciente; sin embargo, existe un consenso mundial entre los Neurólogos especialistas en movimientos anormales, de como tratar a los pacientes con parkinson, lo cual dependerá de varios factores como: la edad del paciente, el grado de afectación funcional, las actividades particulares a las que se dedica el paciente y las complicaciones derivadas del trata miento que vayan apareciendo a medida que la enfermedad avanza.

La depleción de dopamina cerebral provoca un incremento reactivo en la producción de acetilcolina en los ganglios basales. El tratamiento está diseñado para reponer la dopamina administrando su precursor Levodopa y reduciendo la acetilcolina con drogas anticolinérgicas.

Existe una regla básica en el tratamiento del parkinson, la cual es: retrasar el inicio de la l-dopa lo máximo que se pueda y evitar dosis altas de este fármaco. De tal manera, que recomendamos el uso de Selegilina o Amantadina en fase inicial, luego el uso de agonistas dopaminérgicos cuando el paciente nota disminución en sus capacidades funcionales, luego a medida que la enfermedad avanza recomendamos agregar a los agonistas dopaminérgicos dosis bajas de l-dopa y hacer incrementos de estos de una manera conservadora, hasta que aparezcan los efectos adversos dependientes del uso crónico de la l-dopa, cuando recomendamos el uso inhibidores de la enzima COMT, quizá nuevamente el uso de amantadina y en caso de trastornos mentales dopaminérgicos el uso de clozapina u olanzapina, que controlan los trastornos mentales sin agravar los síntomas parkinsonianos. Finalmente cuando se han probado todas estas estrategias farmacológicas, que insistimos han de ser personalizadas y el paciente, al igual que sus familiares ven un deterioro en sus capacidades funcionales, entonces se plantea la cirugía funcional de la Enfermedad de Parkinson.

La Levodopa se suministra usualmente en combinación con una droga que evita su metabolismo fuera del cerebro.

Los medicamentos que contienen levodopa son el tratamiento más efectivo para los casos graves y provocan alivio de la mayoría de los síntomas y signos, sobretodo de la lentitud y pobreza del movimiento voluntario. Alivian también la rigidez y reducen sustancialmente el temblor. Mientras están en tratamiento con estas drogas pierden todas las manifestaciones de la enfermedad.

Los efectos colaterales pueden ser molestos al comienzo del tratamiento (nauseas, vómitos, hipotensión postural, estado confusional) o hacerse manifiestos solamente después de meses o años de tratamiento (movimientos involuntarios coreiformes de la cara o miembros, y ataques "on-off" en los que el paciente se vuelve acinéticos e incapaz de moverse por periodos de 30 minutos a 2 horas)

Las drogas anticolinérgicas, tienen un efecto terapéutico aditivo, particularmente beneficioso sobre la rigidez. Producen sequedad de boca, ligero emborronamiento de la visión cercana y, ocasionalmente, estados confusionales y dificultades miccionales.

En al menos el 50% de los pacientes tratados con fármacos surgen importantes complicaciones en forma de fluctuaciones de la movilidad, movimientos involuntarios y alteraciones psiquiátricas, que perturban gravemente el control terapéutico y conllevan una importante incapacidad funcional. Adicionalmente, el cuadro clínico se agrava con la existencia de síntomas con menor o escasa respuesta farmacológica, tales como los trastornos de la marcha, el lenguaje y el equilibrio.

Ha habido muchos avances en el tratamiento del Parkinson, últimos estudios realizados con animales de experimentación han demostrado que el GDNF vehiculizado por lentivirus remite los síntomas del Parkinson.

El departamento de Ciencias Neurológicas del Centro Médico Rush Presbiteriano de San Lucas, en Chicago, ha logrado revertir de forma satisfactoria con terapia génica los cambios anatómicos y celulares que aparecen en el cerebro de los primates con enfermedad de Parkinson.

Además, también ha mostrado que se puede prevenir el progreso de la enfermedad y corregir los déficits o síntomas funcionales asociados a la patología en monos que presentaban signos tempranos de la enfermedad.

Los investigadores han utilizado un virus especial: el lenti-GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía). El GDNF es un nutriente que protege y fortalece a las neuronas cerebrales que normalmente mueren en la enfermedad; asimismo, incrementa la producción de dopamina.

Se inyectó el lenti-GDNF en el núcleo estriado y en la sustancia negra de monos rhesus no lesionados con la edad o de monos jóvenes tratados la semana anterior con MPTP. Luego, se observó el transporte del GDNF en forma retrograda y anterógrada en todos los animales.

En los monos añosos, aumentó la función dopaminérgica y en los tratados con MPTP revirtieron los déficits funcionales. Con ello, se pudo prevenir la degeneración nigroestriada de forma completa.

En monos tratados con MPTP, el tratamiento con lenti-GDNF revirtió los déficit motores y las discapacidades manuales. Estos datos indican que el GDNF administrado con un sistema de vector lentiviral puede prevenir la neurodegeneración nigroestriada e inducir a la regeneración en modelos de primate con enfermedad de Parkinson.

-Complicaciones del tratamiento farmacológico

A pesar de que los pacientes notan una gran mejoría luego de la introducción de este fármaco, esta mejoría al cabo de 7 años de tratamiento comienza a disminuir, debido a las complicaciones o efectos adversos relacionados al uso crónico de la l-dopa. Se piensa que cercano al 50% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson, presentaran estas complicaciones, en algún grado, en los primeros 5 años de tratamiento con l-dopa. Estas complicaciones son tres:

La primera la constituyen Las Discinesias, que son movimientos reptantes o como una especie de baile, completamente involuntario, que va desde la simple molestia social que le genera a el paciente que lo vean con este incomodo movimiento, hasta la completa incapacidad por movimientos violentos que no le permiten caminar, ni realizar tareas mas sencillas como comer o beber.

La segunda complicación importante, la constituyen las Fluctuaciones motoras; el termino trata de explicar que el paciente comienza a experimentar cambios en cuanto a la capacidad motora y por tanto funcional, debido a la falta de efecto de la l-dopa. Comienza con fluctuaciones simples, fáciles de predecir por el paciente, es decir, él sabe cuanto tiempo le dura el efecto del fármaco, pero lamentablemente este fenomeno progresa hasta acortarse cada vez mas el efecto del farmaco, pasando más horas al dia sin efecto que con efecto; inclusive el paciente ya no puede predecir la duración del fármaco y vienen los "Off" repentinos y los fenomenos On-Off, que son los estados con y sin efecto del fármaco, a estas les llamamos fluctuaciones complejas.

La Tercera, de estas complicaciones son las complicaciones mentales, que van desde las pesadillas, miedos, obsesiones o paranoias hasta la completa psicosis alucinatoria, con delirios bien estructurados. Muchas veces el paciente experimenta otros cambios como la hipersexualidad o estados deshinibitorios; tambien se observan estados confusionales y alteraciones cognitivas leves. Todos estas complicaciones son dosis dependientes, queremos decir que al rebajar ó quitar el farmaco desaparecen los efectos, pero por supuesto limitan la capacidad funcional del paciente al quitar el fármaco que le daba movimiento. Cuando aparecen las complicaciones, se deben modificar esquemas, dosis, tipos de fármacos, y si al realizar todo lo permitido no mejora la calidad de vida de el paciente, se plantearía la Cirugía de la Enfermedad de Parkinson.

Tratamiento quirúrgico

En resumen existen dos tendencias farmacológicas bien establecidas:

Disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Control sintomático incluida la eliminación de las complicaciones asociadas al tratamiento farmacológico crónico.

La imposibilidad de lograr esos objetivos en la actualidad por métodos farmacológicos ha generado la tendencia a evaluar la cirugía como tratamiento alternativo; las razones fundamentales de este renovado interes por la cirugía estereotáxica pueden resumirse en los siguientes apartados.

Falta de perspectivas farmacológicas a medio plazo que permitan tratar o prevenir las complicaciones asociadas con la levodopoterapia crónica.

Un mayor conocimiento fisiopatológico de las estructuras implicadas en el origen del síndrome parkinsoniano.

Notables avances técnicos que permiten definir la estructura deseada y su relación especial con estructuras vecinas, así como su nivel de actividad.

La cirugía funcional estereotáxica como opción terapéutica en la EP se remonta a 1939.

Los conocimientos generados a partir del estudio de los ganglios basales y el desarrollo de la exploración fisiológica de la actividad neuronal en animales de experimentación y en enfermos parkinsonianos han permitido establecer una teoría más coherente sobre la disfunción de los circuitos motores en esta enfermedad. Estos elementos ofrecen un sustento fisiopatológico más racional para el abordaje quirúrgico focal.

Por su parte, el desarrollo tecnológico ha condicionado una mayor resolución en la visualización de esas estructuras por imágenes. A su vez el desarrollo de sistemas de registro de la actividad eléctrica espontánea o inducida de esas estructuras permite definir con mayor exactitud su posición, límites, relaciones anatómicas con estructuras vecinas y comportamiento en relación al movimiento o a los síntomas componentes del parkinsonismo, lo que le confiere un carácter idóneo para establecer y caracterizar con seguridad el área afectada.

Todo este soporte tecnológico permite replantear la cirugía estereotáctica funcional como una opción terapéutica eficaz y segura. En ese contexto alrededor de 1985, se reinician las experiencias con dos resultados espectaculares; el control del temblor y la rigidez por el abordaje superselectivo del núcleo VIM del tálamo y la mejoría drástica de la hipocinesia con abolición de la toxicidad inducida por L-dopa por el abordaje de la región posteroventral del globus pallidus medial.

En consecuencia existen suficientes evidencias para suponer que en los próximos años se impondrá el tratamiento quirúrgico como la primera opción terapéutica alternativa al uso crónico de la Levodopa.

Con una prevalencia estimada en alrededor de 1 a 2 por 1000 habitantes, aumentando esta cifra hasta un 4 por mil en la población mayor de 50 años y con una proporción superior al 50% de casos moderados-severos con complicaciones evolutivas o de casos caracterizados por pérdida evolutiva de la respuesta a la L-dopa y acentuada asimetría, podría estimarse la existencia de más de 7.800 pacientes parkinsonianos susceptibles de tratarse por estos métodos en nuestro país, para quienes por otra parte pudiera no existir otra alternativa.

En la cirugía estereotáxica encontramos diversas técnicas que se utilizan actualmente, como puede ser la estimulación cerebral profunda, así como la implantación de tejido capaz de sintetizar dopamina (Tejido suprarrenal, células nerviosas dopaminérgicas de feto humano) así como Autotransplante del cuerpo carotideo.

Tratamiento rehabilitador

Los ejercicios físicos son básicos para los pacientes con Enfermedad de Parkinson. A pesar de que no existen trabajos de investigación a gran escala sobre fisioterapia en el Parkinson, definitivamente los pacientes experimentan una mejoría clara en cuanto a síntomas como dolores lumbares, de piernas y otros; también refieren mejoría para extender brazos y piernas así como la destreza fina; muchos de ellos, mejoran la estabilidad para caminar y se puede inclusive, entrenar a el paciente para reducir los bloqueos para caminar, que son a veces incapacitantes.

Las metas del tratamiento rehabilitador son:

- Conservar la autonomía
- Mantener la vida social y laboral

–Retrasar la aparición de limitaciones articulares y retracciones musculares

–Estimulo de la actividad física

Apoyo psicológico

El diagnóstico de Enfermedad de Parkinson crea gran preocupación y confusión, no solo al paciente, sino a su familia; muchas veces por falta de información sobre que esperar en relación al pronóstico de la enfermedad y otras por la manera particular en que cada paciente y/o grupo familiar asume la existencia de una enfermedad crónica, como lo es el Parkinson. También hay que saber que una gran proporción de pacientes afectados de Enfermedad de Parkinson, presentan algún tipo de depresión, que muchas veces confunden al médico y a los familiares; la depresión en el Parkinson se asocia a disminución de niveles de Serotonina, que tiende a mejorar con inhibidores de la recaptación de Serotonina como la fluoxetina. Por todo lo antes expuesto, es recomendable que en ciertos momentos el paciente con enfermedad de Parkinson visite a un Psiquiatra con experiencia en trastornos del movimiento, hay que recordar que muchos fármacos utilizados en Psiquiatría agravan los signos parkinsonianos; también se recomienda la asistencia a la asociación del Parkinson, de la ciudad más cercana, donde se suele ofrecer terapia de grupo para el paciente y para los familiares.

LAS BASES DE LA TERAPIA CON DROGAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La Química de la Enfermedad del Parkinson

STRIATUM: Área del cerebro que controla el movimiento, equilibrio, y marcha. Recibe y transmite señales sobre el movimiento.

Actividad Cerebral Normal – Neurotransmisores en Equilibrio

Normal

En el cerebro normal la dopamina(-), el principal neurotransmisor que transmite mensajes sobre el movimiento, está en equilibrio con la acetilcolina (+), otro importante neurotransmisor que interviene en el movimiento.

Actividad Cerebral en la Enfermedad del Parkinson: La Pérdida de Dopamina Causa Desequilibrio en los Neurotransmisores

Pérdida de Dopamina

En los pacientes con la enfermedad del Parkinson el deterioro de las células nerviosas comporta la pérdida de dopamina y un desequilibrio de los neurotransmisores[(dopamina (-) y acetilcolina (+)] afectando al movimiento.

Las Drogas para la Enfermedad del Parkinson Ayudan a Recuperar el Equilibrio

Las drogas principales influyen en la producción o liberación de dopamina. Otro grupo de drogas bloquea la influencia de la acetilcolina.

Dentro del Final de un Nervio en el Striatum: Lugar de la Enfermedad del Parkinson

Pasos en proceso de transmisión de un impulso desde una célula nerviosa a otra.

Procesos de la Dopamina

Producción de dopamina

Almacenamiento de dopamina

Liberación de dopamina

Receptores para la dopamina

Recaptación de dopamina

Eliminación de la dopamina

Restablecimiento del Equilibrio Mediante la Estimulación de Producción de Dopamina

La terapia con Carbidopa/levodopa incrementa la producción de dopamina en el extremo final del nervio donde se fabrica dicho transmisor

Carbidopa/Levodopa

Fases: Carbidopa/levodopa se usa en pacientes con leve, moderada y avanzada EP (Enfermedad del Parkinson).

ACCION: Incrementa la conversión de levodopa a dopamina dentro del cerebro mientras que bloquea dicha conversión fuera del cerebro

EFFECTIVIDAD: Mejora todos los síntomas

EFFECTOS SECUNDARIOS: Movimientos involuntarios, Cambios mentales, vértigo

Restablecer el Equilibrio Estimulando la Acción de la Dopamina

Los agonistas de la Dopamina trabajan estimulando directamente receptores de la dopamina

La Dopamina trabaja principalmente sobre dos receptores: D1 y D2 Los agonistas de la Dopamina trabajan sobre uno o varios de estos receptores: D1 y D2

FASES: Leve, Moderada, Avanzada

ACCION: Estimulan directamente los receptores de la dopamina

EFFECTIVIDAD: Mejora todos los síntomas. Permite disminuir la dosis de carbidopa/levodopa

EFFECTOS SECUNDARIOS: Nauseas, vértigo, trastornos mentales, movimientos involuntarios

Restablecer el Equilibrio Evitando la Eliminación de la Dopamina

La terapia con Selegilina ayuda evitando la eliminación de dopamina

FASES: Leve, Moderada, Avanzada

ACCION: Bloquea la actividad de un enzima (monoamino oxidasa, tipo B) que regula la concentración de dopamina en el cerebro

EFFECTIVIDAD: Leve beneficio sintomático. Permite reducir la dosis de carbidopa/levodopa

EFFECTOS SECUNDARIOS: vértigo, náuseas, insomnio

Restablecimiento del Equilibrio Estimulando la Liberación de Dopamina

La terapia con Amantadina produce un aumento de liberación de dopamina por cada impulso nervioso

FASES: Leve, Moderada

ACCION: Libera dopamina. Puede bloquear la acetilcolina.

EFFECTIVIDAD: Mejora todos los síntomas

EFFECTOS SECUNDARIOS: Manchas en la piel, hinchazón de los pies, confusión, alucinaciones

Restablecimiento del Equilibrio Bloqueando la Acción de la Acetilcolina

Las drogas anticolinérgicas bloquean la acción de la acetilcolina.

EL paciente con la EP muestra un desequilibrio de los neurotransmisores causado por la pérdida de dopamina

Los anticolinérgicos disminuyen la influencia de la acetilcolina (–) para equilibrar la pérdida de dopamina (+), restableciendo de esta forma el equilibrio entre los neurotransmisores.

FASES: Leve, Moderada

ACCION: Bloqueo de la acetilcolina

EFFECTIVIDAD: Mejora la rigidez, temblor

EFFECTOS SECUNDARIOS: boca seca, visión borrosa, cambios mentales, dificultad al orinar, constipación.

CIRUGIA FUNCIONAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Antecedentes Históricos

- Inicios de siglo: Técnicas de cirugía ablativa.

Extirpación de áreas corticales

Lesiones corticoespinales: Cordotomía,

- Pedunculotomía
- Años 40: Se comienza a lesionar los ganglios basales
- Principales dianas quirúrgicas: Globo Pálido, Tálamo, Área Subtalámica
- Russell Meyers, 1942, lesiona por vía transventricular la cabeza del núcleo caudado y el ansa lenticular con mejoría del temblor y la rigidez, pero alta mortalidad
- Fenelon, Guiot y Brion publican mejoría de temblor y rigidez (40–70%) con coagulación del globo pálido –ansa lenticular tras abordaje subfrontal.
- Irving Cooper lesiona accidentalmente la arteria coroidea anterior con mejoría del temblor pero se producen grandes lesiones isquémicas con alta mortalidad.

- Spiegel y Wycis, 1947, realizan la primera Talamotomía Estereotáxica en humanos en trastornos psiquiátricos.
- Talairach y Leksell, 1948–1949, crean sus propios aparatos y los emplean para el tratamiento de síndromes dolorosos y alteraciones del movimiento, abordando el tálamo y el globo pálido.
- Hassler y Riechert, 1954, son los primeros en lesionar el tálamo para tratamiento de los signos parkinsonianos, abordando el núcleo Vim, que recibe aferencia cerebelosa, y el VL que recibe aferencia palidal.
- Cooper y Narabayashi en la década del 1950 realizan quimiopalidotomía y quimiotalamotomía con alcohol, observando mejoría del temblor y rigidez en un 80%.
- Bravo, 1958–1959, realiza una talamotomía con buen resultado tras un error de cálculo al realizar una palidotomía.
- Obrador y Svennilson, 1957–1960, lesionan el globo pálido con termolesión y logran mejoría significativa de más del 80% en 81 pacientes con EP con seguimiento entre 1 y 5 años.
- Spiegel, Wycis, Andy y Fager, 1963–1968, publican resultados similares a los obtenidos con la talamotomía lesionando el campo de Forel (campotomía) o la región subtalámica posterior pero con mayor morbilidad.
- Los resultados iniciales de estas técnicas quirúrgicas para la EP fueron variables, desde la mejoría intensa hasta la falta de beneficio motor, los abordajes bilaterales no fueron satisfactorios ya que existía un alto riesgo de disartria
- Las complicaciones de los abordajes a estas tres estructuras principales comprendían déficit sensitivo y motor, disfagia, alteraciones del lenguaje, aparición de movimientos anormales y hemorragia, representando una morbilidad transitoria entre 0.3–3.9%, permanente en 1.8% y una mortalidad por hemorragia del 3%.
- Todos los procedimientos estereotáxicos se llevaban a cabo tras la realización de una ventriculografía.
- Guiot y col, 1962, fueron los primeros en introducir el registro electrofisiológico para delimitar la diana quirúrgica en el momento de la intervención.

Desde el siglo pasado se vienen realizando procedimientos quirúrgicos para resolver los problemas del paciente con Enfermedad de Parkinson. Se han realizado varios procedimientos quirúrgicos en pacientes Parkinsonianos, entre los que cabe destacar las lesiones de regiones cerebrales como: la vía piramidal (Control del Movimiento voluntario), la lesión del Globus pálido, la lesión del Tálamo y otras. También se han realizado trasplantes de células pluripotenciales como: células de epiplón, de células suprarrenales fetales y hasta células de Sertoli (del testículo humano). La cirugía del Parkinson tuvo un auge importante a principios de siglo, pero el descubrimiento de la L-dopa (tratamiento habitual del Parkinson) en 1968, considerándose a partir de entonces candidatos quirúrgicos para la talamotomía a los pacientes hemiparkinsonianos con temblor o bien a los que no toleraban la medicación (inferior a un 5%), sin embargo al cabo de 5 años de tratamiento con este fármaco, muchos pacientes presentaban complicaciones atribuibles al tratamiento médico, que eran peores que los propios signos parkinsonianos. Por otra parte, gracias al adelanto tecnológico en lo concerniente a estrategias neuroquirúrgicas y también a la mejoría de las técnicas neuroradiológicas (Tomografía y Resonancia cerebral) se decidió retomar el tema de la cirugía del Parkinson, ya no solo para controlar los signos habituales, sino para controlar las complicaciones dependientes de la L-dopa. Se comenzó a lesionar el núcleo VIM Talámico, con excelente resultado para el temblor, tanto parkinsoniano, como de otras etiologías; no obstante, la mejoría de signos, como la lentitud o la rigidez era muy escasa, también se realizaron lesiones del Globus pálido, que mejoraban principalmente los movimientos anormales, atribuibles a la L-dopa (discinesias) y también mejoraban la rigidez y la lentitud del lado opuesto al lado operado; las técnicas ablativas o lesionadoras tienen como gran inconveniente la limitación de poder realizarse unilateralmente, lo que implica mejorar solo una parte del cuerpo y si acaso un escaso porcentaje del otro; el hecho es que tanto la palidotomía, así como la Talamotomía se han quedado para situaciones muy especiales y muy concretas y cada vez hay la tendencia a utilizarlas menos, en vista de la escasa mejoría y a la limitante de la unilateralidad. Fueron los Drs. Benabid y Pollack quienes a finales de la década de los ochenta y principio de los noventa, mientras realizaban lesiones del núcleo talámico se dieron cuenta que al realizar estimulación eléctrica de estos núcleos se lograban controlar los signos parkinsonianos, sin crear lesiones irreversibles; por

esta razón se inició en Grenoble (Francia) el programa de estimulación cerebral profunda, inicialmente en el Nucleo VIM del Tálamo, para el temblor y finalmente desde hace 2 años la estimulación Bilateral del Nucleo Subtalámico de Luys que ha dado los mejores resultados, porque controla no solo los signos y síntomas bilateralmente, sino que controla la falta de eficacia del fármaco o fluctuaciones motoras debido a que la estimulación eléctrica se realiza con baterías que mientras estén encendidas el paciente nota el efecto beneficioso, además permite en muchos casos disminuir y eliminar la medicación para el parkinson. Por todo lo antes dicho, en centros de Europa se viene realizando este método de estimulación cerebral del núcleo subtalámico con excelentes resultados; curiosamente, a diferencia de otras en los Estados Unidos de América, hasta este año 1999 no se tenía experiencia en este tipo de cirugía, esta claro que Europa tomó la delantera en este tema. Por tanto no es de extrañar, que celebres pacientes con enfermedad de parkinson, operados en los estados unidos de america, como son los casos del Boxeador Mohamed Alí y del Actor Michel J Fox, no mejorasen después de cirugías ablativas o de lesiones, que hoy en día ya casi no se realizan, en Europa

La Cirugía Funcional para el tratamiento de la EP se re-evalúa en la actualidad por cuatro motivos principales:

Mejor conocimiento fisiopatológico de la organización anatomofuncional de los ganglios basales

El gran desarrollo de las técnicas de neuroimagen

La necesidad de un tratamiento alternativo al farmacológico con Levodopa

Posibilidad de estudio y caracterización de estructuras por su propia actividad eléctrica, usando técnicas de registro profundo.

Perspectivas de las Técnicas Neuroquirúrgicas Estereotáxicas en trastornos del movimiento:

- Síndromes Distónicos.
- Otros Trastornos hipercinéticos: temblores no parkinsonianos, Corea, Atetosis, Balismos.
- Neurotrasplantes en estadios precoces de la enfermedad de Parkinson.
- Subtalamotomía. (Lesión superselectiva)
- Otros blancos (SNpr, NT. no estriatales).
- Estimulación Eléctrica Crónica Profunda (Tálamo, Subtálamo, Pálido)
- Radiocirugía
- Perfusión de Factores Tróficos.
- Implante de células modificadas por Ingeniería Genética.
- Registro Unitario vs Registro Multiunitario.
- Desarrollo de *software* y *hardware* para la planificación estereotáxica y el registro.
- Estudios Cooperativos y extensión de la tecnología..

Candidato a la Cirugía:

Los criterios de selección

Paciente con enfermedad de Parkinson idiopática (Lewy body disease) según criterios internacionales aprobados, los cuales llevan implícitos respuesta adecuada a la L-Dopa durante por lo menos 3 años.

- Paciente con enfermedad de Parkinson idiopática avanzada con complicaciones difíciles o imposibles de manejar con fármacos.
- Paciente menor de 75 años de edad.
- Paciente con fluctuaciones motoras complejas, discinesias severas incapacitantes, temblores incapacitantes, trastornos mentales dopamirérgicos y bloqueos severos de la marcha; estos síntomas han de ser refractarios a diferentes estrategias farmacológicas.

- Los pacientes no han de tener criterios de exclusión:
- Demencia comprobada por minimental de Goldstein <25/30 y/o que no pueda colaborar durante el acto operatorio.
- Atrofia cerebral moderada (altera coordenadas estereotáxicas).
- Enfermedades sistémicas no controladas.

Los Criterios de exclusión:

- Existencia de enfermedades generales o neurológicas que contraindiquen la cirugía.
- Existencia de demencia (criterios DSM–IV): trastornos de la memoria o del pensamiento
- Enolismo importante o drogadicción activas.
- Presencia de lesiones, observadas a través de los estudios de neuroimagen, que contraindiquen la cirugía.
- Existencia de atrofia cerebral marcada en los estudios neurofisiológicos.
- Mejoría sintomática en los últimos 3 meses antes de la cirugía a través de la medicación.
- Estadio de Hoen y Yahr "IV" en "on".
- Existencia de hipotensión ortostática cuadrada (disminución de >30 mm Hg al pasar de posición supina a la bipedestación).

– Edad superior a 75 años

– Problemas graves de habla

Procedimientos Quirúrgicos

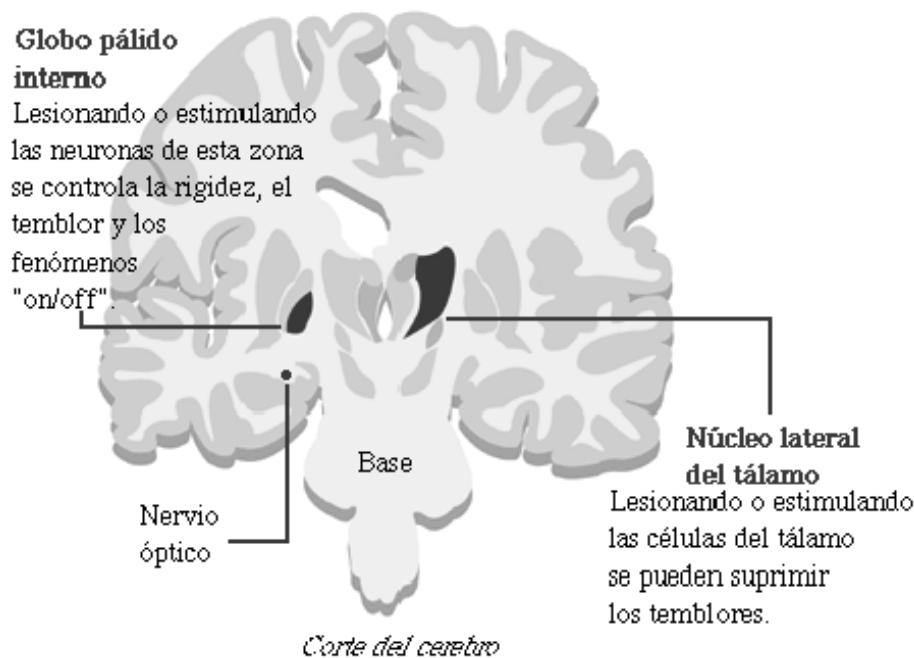
Las opciones quirúrgicas actuales pueden ser clasificadas en cirugía lesional en el tálamo, el pálido y el subtálamo, estimulación cerebral profunda, que también se efectúa en los mismos blancos, y cirugía de trasplante neuronal, aunque también hay otras técnicas quirúrgicas como:

– Implantación de tejido capaz de sintetizar dopamina

Tejido suprarrenal

Celulas nerviosas dopaminérgicas de feto humano

– Autotransplante del cuerpo carotídeo.



Cirugía lesional

Aborda tres blancos: Tálamo, pálido y subtálamo. Cada uno de ellos tiene distintas indicaciones, beneficios y complicaciones.

En la actualidad de la mayoría de los centros prefieren efectuar palidotomías posteroventrales mediales, aunque el núcleo subtalámico pareciera ser el blanco del futuro. La talamotomía ha perdido popularidad, pero se sigue considerando en pacientes que presentan temblor severo, especialmente cuando este es unilateral. También hay evidencias de que la talamotomía puede mejorar las discinesias inducidas por la levodopa.

Las indicaciones más claras de la palidotomía son las discinesias unilaterales y probablemente la bradicinesia. Estos beneficios podrían ser más marcados con la subtalamotomía, aunque existe el riesgo de producir movimientos anormales de tipo coreico o balístico.

Estimulación cerebral profunda

Tiene una enorme ventaja sobre la cirugía lesional, es reversible. Se basa en la provocación de una neuroinhibición secundaria a la estimulación eléctrica de alta frecuencia. Provoca los mismos efectos que la lesión con el beneficio de la reversibilidad.

Está indicada la estimulación talámica en el temblor intratable. La estimulación del núcleo subtalámico mejora la bradicinesia, la rigidez, el temblor, la marcha, las distonías y en ocasiones el habla.

La estimulación del pálido interno mejora las discinesias pero tiene un efecto variable sobre los otros síntomas del Parkinson.

Ventajas: Se pueden efectuar estimulaciones bilaterales sin aumentar el riesgo de complicaciones. Pero la principal ventaja es su carácter reversible.

Desventajas: Es más costosa desde el punto de vista económico que la cirugía lesional, puede haber una pérdida de eficacia, los estimuladores pueden dejar de funcionar si están cerca de un imán y además deben ser cambiados cada cinco años aproximadamente, y por último, se deja un material implantado que puede

originar complicaciones, como las infecciones.

Trasplantes cerebrales

Experimentación animal

Implantes de sustancia negra fetal

Implantes de médula suprarrenal

Implantes en humanos

1.-Implantes suprarrenales en enfermedad de Parkinson

Tres tipos de técnicas quirúrgicas (método sueco, método mexicano de Madrazo y método chino de Jiao)

a)El método sueco consistía en la implantación estereotáxica profunda de la propia médula suprarrenal extraída mediante cirugía abdominal en caudado o putamen. Resultados decepcionantes.

b)Madrazo con abordaje a través del ventrículo implantó fragmentos autólogos de médulas suprarrenal en un lecho escabado directamente en la cabeza del caudado. Los resultados fueron espectaculares, aunque posteriores intervenciones dieron lugar a un tercio de casos de recuperación excelente, un tercio mejoría moderada, un tercio de morbi-mortalidad o sin efectos de mejoría tras la intervención.

c)Jiao hace una mezcla de ambos métodos. La médula suprarrenal se fragmenta rápidamente, los fragmentos son ensartados en una fina varilla metálica, y esta varilla con los fragmentos suprarrenales se inserta por vía estereotáxica en la cabeza del núcleo caudado, quedando parte de los fragmentos dentro y parte fuera del núcleo. Resultados excelentes.

2.-Implantes de neuronas mesencefálicas fetales

Han tenido en general, una expansión menor que los implantes suprarrenales

El objetivo de los trasplantes de sustancia negra fetal en la enfermedad de Parkinson es restablecer la transmisión dopaminérgica en la sinapsis del estriado denervado (las células transplantadas pueden formar conexiones sinápticas con neuronas denervadas en el área de lesión).

Talamotomía Estereotáxica

La talamotomía, consistente en producir pequeñas lesiones o quemaduras a ambos costados del núcleo talámico mediante un electrodo que no se implanta, podría ser una alternativa menos costosa y más fácil de realizar que la estimulación eléctrica cerebral profunda.

Indicaciones

Temblor de reposo de la enfermedad de Parkinson

Temblor de intención

Esclerosis Múltiple

Post-traumatismo

Familiar (Esencial)

Post Accidente Cerebrovascular (Infarto)

Distonía de brazo o pierna

Post-traumatismo

Palidotomía Estereotáxica

Indicaciones

Rigidez

Bradicinesia

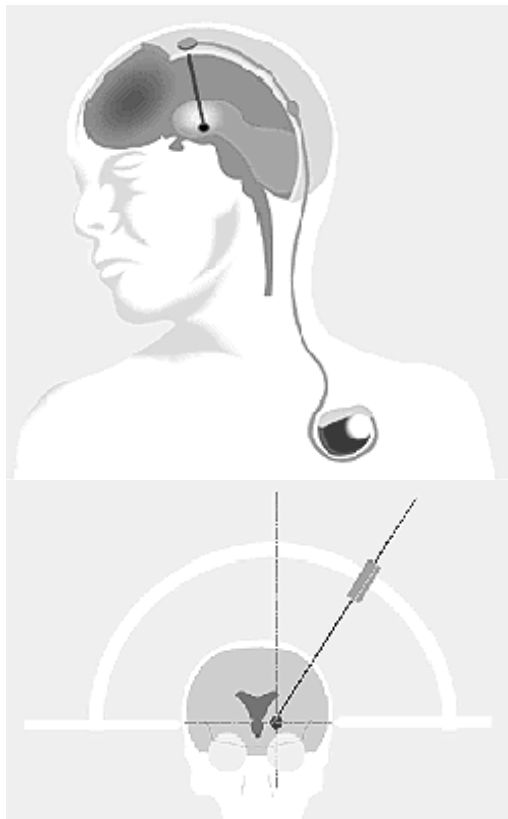
Discinesia inducida por L-DOPA

Bloqueo

Marcha festinante

Severos efectos on-off con L-DOPA/Carbidopa

Proceso de la estimulación talámica, subtalámica y palidal



El procedimiento quirúrgico es el mismo que para la cirugía ablativa a excepción del último paso. La estimulación palidal consiste en que en lugar de provocar una lesión, se sitúa un electrodo estimulador en el

pálido que se puede activar externamente. Para la estimulación del tálamo desde el pecho se usa estimulación de alta frecuencia (100–200 Hz) que se controla mediante una cajita implantada subcutáneamente en la pared del pecho, su efecto beneficioso se realiza mediante bloqueo por despolarización.

Colocación del electrodo estimulador

La estimulación del subtálamo o del pálido es una técnica nueva que tiene la ventaja, frente a la cirugía con lesión, de ser reversible. El paciente lleva un electrodo estimulador en una de estas dos zonas de su cerebro y puede quitarse si algo va mal. La desventaja es el precio. El marcapasos cuesta cerca de un millón de pesetas, y la pila se gasta cada dos años.

BIBLIOGRAFÍA

NEUROLOGÍA PARA FISIOTERAPEUTAS, Patricia A. Downie. Ed. Medica Panamericana. Buenos Aires. 1989

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y MOVIMIENTOS ANORMALES. AVANCES EN EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO. Jose Angel Obeso Inchausti / Jose Manuel Martinez-Lage. Eunsa. Pamplona. 1986.

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TRASTORNOS RELACIONADOS. Federico E. Micheli. Ed. Medica Panamericana. Buenos Aires, 1998

EL EXTRAÑO CASO DEL DR. PARKINSON. Rafael Gonzalez Maldonado. Grupo Editorial Universitario. Granada. 1997

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL PARKINSON. Dr Jose angel Berciano Blanco. Serie Científica. Madrid. 1991

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. Alberca R. Gonzalez / Maldonado R. Ochoa. Ergón. Madrid. 1996

ENFERMEDAD DE PARKINSON. Jose Angel Obeso / J. F. Martí-Massó. Interamericana-McGraw Hill. Madrid. 1993

EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON MEJORA EL PRONOSTICO DEL PACIENTE. Diario Medico. 5 Abril 2001

EL GDNF VEHICULIZADO POR LENTIVIRUS REMITE LOS SINTOMAS DEL PARKINSON. Diario Médico. 27 Octubre 2000

CIRUGÍA LESIONAL, NUEVA ALTERNATIVA EN PARKINSON. Diario Médico. 14 Junio 2000

APUNTES DE METODOLOGÍA MEDICO-QUIRURGICA ESPECIAL DE TERCERO DE FISIOTERAPIA-2000/2001