

Enfermedad de Parkinson y la Dopamina

Lilian María Vargas Barahona
Integrante de la Sociedad Universitaria de Neurociencias
Estudiante del 2do año Medicina



La enfermedad de Parkinson es considerada un trastorno degenerativo altamente discapacitante del sistema nervioso central, cuya etiología radica en la reducida neurotransmisión dopaminérgica en los ganglios basales, debido a muerte de más del 80% de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra. La enfermedad se caracteriza por bradiquinesia, rigidez muscular, temblor en reposo y trastornos del equilibrio postural.

Las enfermedades degenerativas se conocen como aquellos padecimientos en los cuales la función o la estructura de los tejidos u órganos afectados empeoran con el transcurso del tiempo. En el Sistema Nervioso Central encontramos dentro de esta clasificación patologías muy conocidas como la Enfermedad de Parkinson y el mal de Alzheimer. La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo y lentamente progresivo del sistema nervioso caracterizado básicamente por temblor de reposo, lentitud en la iniciación de

movimientos, rigidez muscular y trastornos del equilibrio postural. En la siguiente revisión bibliográfica se puntualizará sobre el mecanismo de la neurotransmisión de la dopamina y su relación con la Enfermedad de Parkinson, así como también su semiología y otros aspectos generales.^{1,2}

La enfermedad de Parkinson (EP) se describió por primera vez en 1817 por el inglés James Parkinson y originalmente se denominó “parálisis agitante”, refiriéndose a la EP de causa idiopática, que es la más común. Se conoce que la EP es producto de la pérdida de las neuronas dopaminérgicas pigmentadas ubicadas en la sustancia negra, un núcleo de los ganglios basales de los cuales se hablará posteriormente. Es sabido que la pérdida de neuronas dopaminérgicas es un aspecto normal del envejecimiento; no obstante, cuando hablamos de EP nos referimos a la pérdida del 80 a 90% de estas neuronas, causando así manifestaciones obvias y limitantes.^{3,4}

La enfermedad de Parkinson afecta

aproximadamente al 1% de la población mayor de 65 años y al 0.4% de la población mayor de 40 años. La incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres. Todas las razas y grupos étnicos son afectados.

La prevalencia aumenta exponencialmente entre las edades 65 y 90 años. La incidencia es mucho mayor en blancos que en negros y asiáticos. Aunque la terapia puede atenuar los síntomas de la EP y mejorar tanto la calidad de vida como la esperanza de vida, la enfermedad sigue siendo asociada con discapacidad progresiva y mortalidad aumentada.^{2,5} Diferentes estudios postulan factores asociados con el riesgo elevado para desarrollar la EP, entre las cuales cabe mencionar el factor ambiental, ingesta inadecuada de antioxidantes y la herencia.⁵

Para comprender la causa de la EP es indispensable describir los ganglios basales. Los ganglios basales son unos importantes núcleos que se encuentran a ambos lados del tálamo.

El grupo más grande de estos núcleos es llamado cuerpo estriado compuesto del **núcleo caudado**, el **putamen**, el **globo pálido**, y el **núcleo acumbens**. En íntima relación con el cuerpo estriado se encuentra otro núcleo de los ganglios basales denominado sustancia negra, que adquiere su nombre por sus neuronas pigmentadas por neuromelanina. La sustancia negra, situada en el mesencéfalo, comprende dos porciones, una de ellas es la sustancia negra reticulada, que contiene en su mayoría neuronas GABA (ácido gamma aminobutírico), por lo tanto inhibitorias. Su segunda porción se denomina sustancia negra compacta, compuesta por neuronas dopaminérgicas que envían sus neurotransmisores hacia el cuerpo estriado. Es sobre esta interacción que descansa la causa de la Enfermedad de Parkinson.^{3,6,7}

La dopamina, una catecolamina sintetizada en neuronas dopaminérgicas a partir de la tirosina, tiene funciones tanto excitatorias como inhibitorias. Originalmente se consideró dos tipos de receptores para este neurotransmisor: receptores D_1 , que estimulan la síntesis del AMP cíclico (cAMP) segundo mensajero

intracelular, y receptores D_2 que inhiben la síntesis del cAMP. Hoy día se reconoce un modelo más complejo para estos receptores, aceptándose siempre la división en dos grupos pero de cinco diferentes receptores de la dopamina. D_1 y D_5 pertenecen al grupo D_1 , con la misma función excitatoria. D_2 , D_3 y D_4 de la clase D_2 , poseen una función inhibitoria. En el cuerpo estriado son abundantes los receptores D_1 y D_2 .

Los ganglios basales se pueden considerar como un asa lateral moduladora que regula el flujo de información desde la corteza cerebral hacia las neuronas motoras de la médula espinal.³ El cuerpo estriado es la principal estructura de los ganglios basales y su emisión de impulsos se efectúa a través de una vía directa y otra indirecta. La directa o excitadora está conformada por neuronas del cuerpo estriado proyectadas hacia la parte reticulada de la sustancia negra y la parte medial del globo pálido. Esta vía es activada por el glutamato y la dopamina y resulta en la inhibición de la parte medial del globo pálido, que, a su vez, desinhibe los núcleos talámicos ventral lateral y ventral anterior. Como resultado, la vía tálamo cortical es realizada y los movimientos iniciados

corticámente son facilitados. El circuito indirecto o inhibitorio está compuesto por neuronas estriales desde el putamen, que contienen GABA, proyectadas hacia la parte lateral del globo pálido. La inhibición de la parte lateral del globo pálido ocasiona la desinhibición del núcleo subtalámico. El resultado es la inhibición talámica que reduce el estímulo tálamo cortical a las áreas motoras precentrales e impide el movimiento voluntario.^{3,8}

La parte compacta de la sustancia negra brinda inervación dopaminérgica a las neuronas estriales de ambas vías, regulando su actividad relativa. Las neuronas estriales de la vía directa expresan al receptor D_1 excitador, y las de la vía indirecta expresan al tipo D_2 inhibitorio. Por lo tanto, la dopamina que se descarga en el cuerpo estriado tiende a incrementar la actividad de la vía directa y a reducir la de la vía indirecta.³

Comprendidos los circuitos normales de los ganglios basales, se puede proceder a entender las manifestaciones clínicas de la EP, producto de la alteración de la neurotransmisión de dopamina, que como se enunció regula la actividad de

ambas vías.

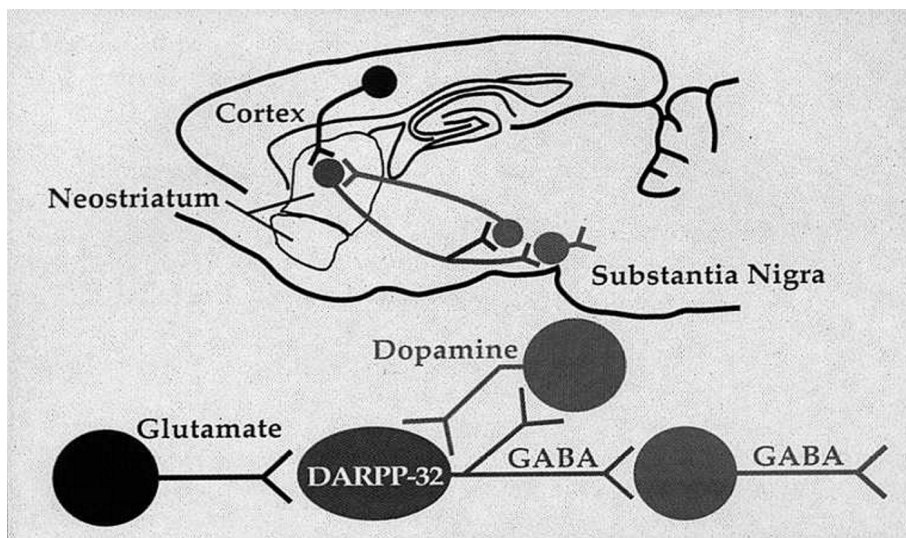
En caso de EP, la recepción reducida de los impulsos dopaminérgicos, consecuencia directa del daño a la parte compacta de la sustancia negra, ocasionará un incremento notable de la emisión de impulsos inhibidores desde la parte reticulada de la sustancia negra y la parte medial del globo pálido hacia el tálamo, por consiguiente reducción de la excitación de la corteza motora.

corteza cerebral, por lo tanto si no está ocurriendo el proceso excitatorio normal se observará en el paciente la incapacidad o dificultad para la realización de estos movimientos.^{3,8}

Podemos establecer ahora una relación entre la sintomatología representativa de la EP mencionada anteriormente y el daño en los circuitos de los ganglios basales por la deficiencia de la dopamina.

Los ganglios basales representan un elemento esencial para la iniciación y realización de acciones voluntarias y semiautomáticas. La *bradiquinesia* hace referencia a la lentitud de movimiento más que a la falta del mismo. El tiempo utilizado por un paciente con EP para realizar una acción es mucho más que lo usual; el retraso no ocurre en el tiempo de reacción sino en el tiempo que toma completar la acción. La bradiquinesia puede ser causada por la interrupción en alguno de los componentes del circuito córtico-estriado-pálido-talámico, como la falta de dopamina para el cuerpo estriado.

La rigidez muscular es una forma alterada del tono muscular donde los músculos están continuamente o intermitentemente firmes y tensos. La rigidez involucra usualmente todos los grupos musculares, pero tiende a ser más prominente en los que mantienen una postura flexionada, como los flexores del tronco y las extremidades. Con certeza, los músculos de la cara, lengua y laringe son afectados por la rigidez muscular. Esta manifestación resulta por igual de la inhibición de la vía talamocortical por la misma reducción de inervación dopaminérgica.¹⁰



Conexiones entre corteza, neostriatum y sustancia negra.
DARPP-32: *Dopamine and Cyclic AMP regulated Phosphoprotein.*

Es decir, los efectos esperados de un circuito normal se verán inversos en un individuo con sus vías de los ganglios basales afectadas. Por ejemplo, el efecto normal de la vía directa es la facilitación de los movimientos iniciados a nivel de

La enfermedad de Parkinson consiste en cuatro aspectos cardinales: bradiquinesia, rigidez muscular, temblor de reposo, y un impedimento del balance postural conllevando a disturbios en el andar.^{2,9}

El temblor de la EP se caracteriza por ser un temblor de reposo. Usualmente se localiza en una o ambas manos y antebrazos y es menos frecuente en pies, mandíbula, labios o lengua. Ocurre cuando los miembros están en estado de reposo y es suprimido o disminuido por el movimiento voluntario, por lo menos momentáneamente. En las etapas profundas del sueño el temblor desaparece.¹¹

El impedimento del balance postural consiste en la incapacidad de la flexión involuntaria del tronco, miembros y cuello. Esta es una manifestación tardía de la EP y en este caso no tiene relación alguna con la función visual propiocepción.¹⁰

El tratamiento para la EP consiste básicamente en el suministro de precursores metabólicos de la dopamina, siendo el fármaco más efectivo la Levodopa, que una vez ingerida y absorbida puede ser descarboxilada hasta dopamina. Usualmente la levodopa se suministra con un inhibidor de la acción periférica de la descarboxilasa, enzima que se encarga de eliminar los radicales de carbonilos, como carbidopa o benserazida.³

A través de la Enfermedad de Parkinson, vemos como el estudio de la neurotransmisión dopaminérgica es imprescindible para la comprensión etiológica del padecimiento y para el establecimiento de un tratamiento, para intentar al menos mejorar la

calidad de vida del paciente que sufre esta enfermedad. Actualmente se maneja el modelo sobre la función de los ganglios basales descrito en esta reseña, pero se reconoce que todavía hay grandes interrogantes sobre este mecanismo que no han sido resultados³ y de las cuales la neurobiología tendrá como responsabilidad aclarar.

Por lo tanto, habiendo tanto camino por recorrer, cabe pensar que no muy distantemente se planteará la comprensión de estos complejos mecanismos neuronales posiblemente se encuentre una solución a las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, como la discutida en este artículo.

Bibliografía

1. *Enfermedades Degenerativas*. Instituto Nacional del Cáncer (2007). Disponible en: [http://www.cancer.gov/Templates/Db_alpha.aspx?CdrID=44138&lang=spanish]
2. *Enfermedad de Parkinson*. Manual Merck de Información Médica. Merck Sharp y Dohme (1997). Oceano. 1era Edición. 332-334.
3. Standeert DG, Young AB. *Enfermedad de Parkinson*. Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman y Gillman (1996). 9na Edición, Vol. 1. 542-549.
4. Torpy J. (2004) *Enfermedad de Parkinson*. The Journal of the American Medical Association. 291(3): 390.
5. Lang AE, Lozano AM. (1998) *Parkinson's Disease- First of Two Parts*. The New England Journal of Medicine, 2007. 339(15): 1044-1053. Disponible en: [<http://content.nejm.org/cgi/content/full/339/15/1044>]
6. Boeree CG. *Los Ganglios Basales*. Psicología Online (2007). Disponible en: [http://www.psicologia-online.com/ebooks/general/ganglios_basales.htm]

7. Kantor D. (2006) *Sustancia Negra y el mal de Parkinson*. Medline Plus (2007). Disponible en: [\[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/19515.htm\]](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/19515.htm)
8. *The striatopallidonigral system (basal ganglia)*. Adams and Vectors Neurology McGraw-Hill's Access Medicine (2007). Disponible en: [\[http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aid=977172&searchstr=basal+ganglia\]](http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aid=977172&searchstr=basal+ganglia)
9. Nutt JG, Wooten FG. (2005) *Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease*. The New England Journal of Medicine, 2007. 353(10): 1021-1027. Disponible en: [\[http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/10/1021\]](http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/10/1021)
10. *Symptoms of Basal Ganglia Disease*. Adams and Vectors Neurology. McGraw-Hill's Access Medicine (2007). Disponible En: [\[http://www.accessmedicine.com/Content.aspx?Aid=977214\]](http://www.accessmedicine.com/Content.aspx?Aid=977214)
11. *Tremor, Myoclonus, Focal Dystonias, and Tics*. Adams and Vectors Neurology. McGraw-Hill's Access Medicine (2007). Disponible en: [\[http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=981496&searchStr=parkinsonian+tremor#981496\]](http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=981496&searchStr=parkinsonian+tremor#981496)