

Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento

E. Tolosa Sarró

CAPÍTULO

173

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

El síndrome de Parkinson o parkinsonismo es una entidad clínica caracterizada por temblor, rigidez muscular, lentitud de movimientos o bradicinesia y alteración de los reflejos posturales. Este cuadro clínico puede producirse por factores etiológicos diversos, pero en muchos casos se desconoce la causa. Este síndrome de Parkinson idiopático o *primario*, descrito por James Parkinson en 1817, se denomina enfermedad de Parkinson (EP).

Los parkinsonismos producidos por factores etiológicos conocidos como, por ejemplo, el parkinsonismo medicamentoso de los fármacos antipsicóticos reciben el nombre de *secundarios* o *sintomáticos*. En un tercer grupo en que los síntomas de parkinsonismo aparecen en el contexto de otra enfermedad neurodegenerativa y se asocian a otros síntomas de disfunción neurológica se engloban los *parkinsonismos plus* o *atípicos* (tabla 173-1).

ENFERMEDAD DE PARKINSON

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson afecta a más del 1% de la población por encima de los 65 años y es ligeramente más frecuente en el varón que en la mujer (55%-60%). Su prevalencia aumenta con la edad, y es del 3,1% en sujetos entre 75 y 84 años. La incidencia anual oscila entre 4,5-21 casos por cada 100 000 habitantes. La edad media de inicio de la enfermedad es de 55 años y, aunque dos tercios de los pacientes presentan síntomas entre los 50 y los 70 años, no es raro el diagnóstico en la cuarta década de la vida. Constituye, pues, el trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 173-1 Clasificación de los parkinsonismos

Idiopático (primario)

Enfermedad de Parkinson (asociada a cuerpos de Lewy)

Parkinsonismo hereditario

Autosómico dominante (gen α -sinucleína)

Autosómico recesivo (gen *PARKIN* y gen *DJ-1*)

Parkinsonismo plus (asociado a otras enfermedades neurodegenerativas)

Parálisis supranuclear progresiva

Atrofia multisistémica

Degeneración corticobasal

Complejo parkinsonismo-demenia-esclerosis lateral amiotrófica de Guam

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Pick

Enfermedad de Huntington (variante rígida)

Enfermedad de Hallervorden-Spatz

Neuroacantocitosis

Sintomático (secundario)

Infeccioso y postinfeccioso

Toxinas (manganeso, MPTP, cianuro, monóxido de carbono)

Inducido por fármacos (neurolepticos)

Tumores cerebrales

Traumatismo craneal repetido

Vascular (infartos subcorticales)

Metabólico (enfermedad de Wilson)

Hipoparatiroidismo y calcificación de ganglios basales

Degeneración hepatocerebral crónica

Hidrocefalia normotensiva

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

La causa de la enfermedad se desconoce. Es posible que se deba a un factor ambiental capaz de producir una lesión que permanezca subclínica hasta que se asocia la degeneración neuronal propia de la vejez. Existe una sustancia química denominada MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) que, al ingerirse de forma accidental o como contaminante de la meperidina utilizada por drogadictos, provoca en los seres humanos un trastorno motor similar al de la enfermedad de Parkinson. Hasta la fecha, el único factor ambiental claro relacionado con la incidencia de dicha enfermedad es el hábito tabáquico, ya que los pacientes que la sufren fuman menos que la población general. El significado de este hallazgo es desconocido. Ciertas investigaciones sugieren que radicales libres producto del metabolismo de la dopamina endógena pueden participar en la destrucción neuronal (teoría del estrés oxidativo). Se han descrito también alteraciones de la actividad de la superóxido-dismutasa en la sustancia negra y del complejo I mitocondrial.

Existen evidencias concluyentes de que factores genéticos están involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Existe una historia familiar de Parkinson en el 16% al 24% de los casos y se ha demostrado un riesgo significativamente aumentado de desarrollar la enfermedad en los familiares de primer grado.

En los últimos años se han descrito varios genes asociados a formas mendelianas de EP: dos de ellos, α -sinucleína y *leucine-rich repeat kinase* (*LRRK2*), son causantes de una forma autosómica dominante del Parkinson, y otros como *PARKIN*, *DJ-1* y *PINK1* originan formas recesivas de la enfermedad. Estas mutaciones sólo explican un reducido número de casos familiares. Los estudios de asociación del genoma completo han detectado varios «genes de riesgo» (sinucleína y tau) que contribuyen a aumentar la probabilidad de desarrollar la EP. Mutaciones en el gen glucocerebrosidasa (*GBA*) también se asocian al desarrollo de la EP. Además, la EP es más frecuente en familiares de individuos que padecen la enfermedad de Gaucher, y mutaciones en el gen *GBA* son las causantes del tipo III de la enfermedad de Gaucher.

Clínica e histopatológicamente, la enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones de los genes α -sinucleína (muy infrecuente) y *LRRK2* (la mutación G2019S es responsable de entre el 5% al 7% de los casos familiares de Parkinson y 1% de los casos esporádicos) son prácticamente indistinguibles de la forma idiopática esporádica. Los parkinsonismos asociados a mutaciones del gen *PARKIN* son de comienzo precoz (antes de los 40 años), muestran frecuentemente distonía y presentan una buena respuesta a la levodopa con aparición temprana de discinesias. Son frecuentes la hiperreflexia osteotendinosa y las fluctuaciones diurnas de los síntomas. Mutaciones en el gen *PARKIN* subyacen casi en un 50% de los casos de parkinsonismo recesivo de comienzo precoz y un 15% de los casos esporádicos de comienzo anterior a los 40 años. Además, tiene una evolución más lenta que el Parkinson idiopático, y sólo en raras ocasiones se hallan cuerpos de Lewy en la necropsia.

FISIOPATOLOGÍA

La vía dopaminérgica nigroestriada inhibe neuronas estriatales que poseen receptores dopaminérgicos D_2 y que conectan con el pálido interno el núcleo eferente de los ganglios basales, después de la conexión con el núcleo subtalámico. En la enfermedad de Parkinson, a consecuencia de la degeneración celular en el *locus niger*, disminuye la tasa de dopamina estriatal y, como resultado, la inhibición que la dopamina normalmente ejerce sobre esta vía «indirecta», lo que provoca una actividad subtalámica y palidal excesiva. Esta hiperactividad conlleva una menor activación tálamo-cortical y una reducción en los movimientos tanto espontáneos como automáticos.

Estos hallazgos aportan una explicación teórica a los efectos beneficiosos observados tras intervenciones quirúrgicas sobre los núcleos pálido interno y subtalámico. La EP se asocia también a hiperactividad de las interneuronas colinérgicas del estriado, lo que explicaría la mejoría que se observa en los síntomas cardinales de la enfermedad con la administración de fármacos anticolinérgicos. De acuerdo con los datos clínicos y experimentales del síndrome parkinsoniano inducido por MPTP, la disfunción dopaminérgica estriatal explica los síntomas motores clásicos. La degeneración de los otros sistemas neuronales en el tronco, algunos de proyección ascendente (noradrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos), y las lesiones observadas en la corteza cerebral y el asta intermedio-lateral de la médula dorsal pueden estar especialmente implicados en la aparición de estados depresivos, deterioro cognitivo u alteraciones del sueño y en la disfunción vegetativa, que son frecuentes en muchos pacientes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el examen macroscópico destaca la despigmentación de la sustancia negra en el mesencéfalo. Histológicamente, la EP se caracteriza por pérdida neuronal y depósitos proteicos (formados en gran parte por α -sinucleína), tanto intraneuronales (cuerpos de Lewy), como en neuritas (de Lewy).

Los depósitos de sinucleína se observan en grupos específicos de neuronas, según una topografía previsible y con configuración de seis estadios neuropatológicos. De acuerdo con estos estadios, la enfermedad se inicia con depósitos de α -sinucleína en la parte inferior del bulbo medular (núcleo dorsal motor del vago) y las estructuras olfatorias (bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior) para extenderse luego rostralmente por el tronco e involucrar a los sistemas noradrenérgico (*nucleus coeruleus*), serotoninérgico (proyección ascendente de los núcleos de rafe) y, más tarde, a la vía nigroestriada dopaminérgica en el mesencéfalo. Posteriormente, las lesiones alcanzan el hipotálamo y el sistema límbico y, finalmente, el neocórtex.

La *degeneración neuronal* que acompaña a los depósitos de sinucleína es marcada en algunos núcleos como la zona compacta de la sustancia negra (80% o más), el núcleo dorsal del vago o el núcleo basal de Meynert. Los cuerpos de Lewy y la degeneración neuronal pueden localizarse también en el asta intermediolateral simpática y los ganglios simpáticos y se observan agregados de α -sinucleína en el sistema autonómico de numerosas vísceras (p. ej., en plexos pericárdico, gastrointestinal y prostático). Raramente se observan lesiones estriatales ni palidales; es decir, el parkinsonismo en la enfermedad de Parkinson se debe a una lesión dopaminérgica nigroestriada (presináptica). En fases avanzadas no es infrecuente la presencia de lesiones tipo Alzheimer (ovillos neurofibrilares y placas seniles). Estas lesiones, junto a la presencia de inclusiones de sinucleína cortical son en gran parte responsables del deterioro cognitivo en los pacientes.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas iniciales son muy variados. El dolor en el cuello o en los hombros es un síntoma inicial frecuente y puede preceder a los trastornos de la motilidad durante meses. Otros pacientes refieren al principio fatigabilidad excesiva, temblor en una mano (a veces un temblor «interno»), falta de equilibrio, empequeñecimiento de la escritura o síntomas relacionados con la pérdida de destreza manual.

El *temblor*, inicialmente intermitente, suele comenzar en los dedos de una mano para extenderse luego a las extremidades restantes y, a veces, a la mandíbula y el cuello. El temblor clásico de la enfermedad de Parkinson es regular y rítmico, de entre 3,5 y 7 ciclos/s, está presente en reposo y disminuye o desaparece con el movimiento del miembro afectado. También es común la presencia de un temblor cinético (durante el movimiento) que interfiere con actividades manuales. El temblor parkinsoniano clásico aumenta con la ansiedad y cesa durante el sueño.

Por *bradicinesia* o *acinesia* se entiende una reducción o enlentecimiento de los actos motores automáticos y voluntarios. Esta pobreza motora es, con frecuencia, el síntoma más incapacitante de la enfermedad de Parkinson y se manifiesta de forma variada y dependiendo de la fase evolutiva de la enfermedad. Son características la facies



Figura 173-1 Enfermedad de Parkinson. Obsérvese la falta de expresión facial, la postura anómala y la desviación lateral del cuello y del tronco. El pie izquierdo mantiene una postura distónica en flexión y rotación interna.

inexpresiva (fig. 173-1), con disminución del parpadeo, y un enlentecimiento general que afecta al habla, la deglución y la masticación y dificulta las actividades de la vida diaria como afeitarse, vestirse, comer y caminar. La disminución de los movimientos automáticos, involuntarios, se traduce de forma característica en una reducción de los movimientos de balanceo de los brazos durante la marcha y una falta general de expresividad motora («avaricia de gesto»). Al progresar la bradicinesia se hacen difíciles movimientos tan simples como levantarse de una silla o darse la vuelta en la cama. La amplitud de los movimientos también disminuye y, como consecuencia, la escritura empequeñece (*micrografía*).

Por *rigidez muscular* se entiende la resistencia que encuentra el examinador al mover pasivamente una extremidad. Esta resistencia afecta por igual a músculos extensores y flexores y a veces está sujeta a interrupciones rítmicas. Esta última variedad se denomina «rigidez en rueda dentada» y es atribuible al temblor postural que afecta a la extremidad, aunque algunas veces no sea visible. La rigidez aumenta durante el movimiento, al igual que cuando se pide al paciente que efectúe manipulaciones con el miembro contralateral (*rigidez activa*). Predomina en las regiones proximales y, con frecuencia, afecta a los músculos del cuello desde el comienzo de la enfermedad. Es causa de dolor, y dificulta tanto la marcha como cualquier otro tipo de movimiento.

La *postura típica* del parkinsoniano es en flexión, tanto de la cabeza y del tronco como de las articulaciones de los brazos y las piernas. Inicialmente poco importantes, al progresar la enfermedad estas anomalías posturales, al igual que las de la marcha, se hacen cada vez más acusadas. A veces, el tronco se desplaza hacia un lado o hacia delante.

Los reflejos de enderezamiento o posturales están alterados y el paciente tiene dificultad para corregir estas anomalías posturales. Así, al estar de pie, si se desplaza el tronco hacia delante espontáneamente o se le da un empujón ligero en el mismo sentido, al paciente le cuesta reequilibrarse y efectúa una serie de pasos hacia delante, cada vez más rápidos (*marcha propulsiva*), para detenerse sólo a veces al chocar contra algún objeto. Una pérdida similar del equilibrio hacia atrás puede desencadenar una *marcha retropulsiva*, motivo de caídas frecuentes.

En estadios avanzados, el paciente camina con el tronco flexionado, arrastrando los pies, con pasos cortos y ausencia de balanceo de los brazos. En ocasiones, el ritmo de la marcha aumenta poco a poco como si el paciente buscara su centro de gravedad (*marcha festinante*). También pueden existir bloqueos de la marcha (fenómenos de «congelación»), definidos por la dificultad para iniciar o continuar un ritmo de pasos normal. Los bloqueos de la marcha producen una imagen típica del paciente, que se halla parado con los pies pegados al suelo, sin poderlos levantar, aparentemente dubitativo, con movimientos de las piernas producidos por los intentos fallidos una y otra vez de levantar los pies del suelo. Los bloqueos suelen ser más manifiestos cuando se inicia la marcha (*start hesitation*, entre los anglosajones), pero también aparecen al efectuar un giro o cuando el paciente pasa por lugares muy estrechos o se somete al paciente a una situación que produce temor o ansiedad. Los bloqueos de la marcha se asocian con frecuencia a caídas.

La bradicinesia y la rigidez se manifiestan también por *anomalías en la articulación del lenguaje hablado*. Los pacientes advierten que les cuesta alzar la voz, y esta incapacidad puede alcanzar el punto de que sólo les es posible el susurro. La articulación es deficiente y la voz se hace monótona y adquiere a veces un carácter festinante. Son también frecuentes, aunque leves, las dificultades de la deglución. Los reflejos osteotendinosos son normales, al igual que en las pruebas de coordinación, aunque estas se realizan con torpeza.

Aunque el diagnóstico de la EP se basa en la presencia de síntomas motores, la presencia de síntomas no motores es hoy en día ampliamente aceptada, y puede anteceder a los síntomas motores en más de una década. Es frecuente un cierto grado de disfunción intelectual leve e incluye alteraciones cognitivas, de percepción, de memoria y del lenguaje de expresión (anomia). Aproximadamente un 80% de los pacientes acaba por desarrollar una demencia franca, más frecuente en los casos en los que la enfermedad tiene un comienzo tardío y cuando predomina la bradicinesia sobre el temblor. El deterioro cognitivo en estos pacientes se asocia con frecuencia a alucinaciones visuales y somnolencia diurna excesiva. La depresión mental es otra alteración no motora frecuente (40% de los casos), como también la apatía y la fatiga.

Los enfermos también presentan a menudo síntomas de disfunción vegetativa que incluyen estreñimiento, a veces grave, hiperhidrosis, sofocaciones y dificultades en la micción (nicturia, polaquiuria, urgencia e incontinencia). La sialorrea o salivación excesiva es frecuente, pero se debe a un defecto de la deglución. La presencia de dolor y síntomas sensitivos es también común. El dolor puede manifestarse como artralgias, espasmos musculares, rigidez o de forma secundaria a una radiculopatía. Síntomas sensitivos como hormigueo o quemazón pueden ocurrir en un 40% de los pacientes, en cualquier estadio de la enfermedad y de forma independiente del grado de afección motora o del tratamiento. La hiposmia también es frecuente (presente en un 70%-90% de los pacientes). Finalmente, también abundan las alteraciones del sueño que incluyen, además de insomnio, somnolencia excesiva diurna y trastorno de conducta en fase REM, presente en un 50% de los pacientes. Este último y la hiposmia son los primeros síntomas no motores mejor documentados.

Parte de los síntomas no motores se deben al tratamiento antiparkinsoniano, aunque a veces pueden confundirse con manifestaciones clínicas intrínsecas a la enfermedad. Entre ellos destaca la presencia de confusión o alucinaciones inducidas por cualquier fármaco antiparkinsoniano, los trastornos del control de impulsos (p. ej., ludopatía, hipersexualidad) vinculados sobre todo al tratamiento con agonistas dopaminérgicos y la hipotensión ortostática. También se dan problemas motores asociados al tratamiento crónico con fármacos dopaminérgicos, como fluctuaciones motoras y discinesias.

PRONÓSTICO

La EP es progresiva con aparición, generalmente en fases tardías, de trastornos posturales y alteraciones cognitivas o incluso demencia franca. El enfermo cae finalmente en un estado de inmovilidad total que requiere una asistencia constante. Sin tratamiento, la vida media del paciente desde la aparición de los primeros síntomas se ha estimado en unos 9 años (Hoehn y Yahr), lo que representa una mortalidad tres veces mayor que la de la población general. Sin embargo, el grado de afección varía notablemente de un individuo a otro y muchos pacientes sobreviven hasta 20 o 30 años. Las formas en las que predomina el temblor y hay menor afección de los reflejos de enderezamiento y la marcha tienen un mejor pronóstico. El tratamiento con levodopa ha reducido considerablemente las cifras de mortalidad, y en los pacientes que responden de manera favorable a la medicación, dicha mortalidad se sitúa dentro de los límites de la población general.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se basa en los datos clínicos expuestos, a los que hay que agregar la buena respuesta al tratamiento con levodopa y la exclusión cuidadosa de parkinsonismos secundarios o asociados a otras enfermedades neurológicas (parkinsonismos *plus*) (v. tablas 173-1 y 173-2). Los exámenes habituales de laboratorio son normales. En algunos pacientes, la TC y la RM evidencian dilatación ventricular y atrofia cortical moderada. En las fases precoces, si el diagnóstico es incierto, un SPECT del transportador de la dopamina (DAT) evidencia en casi todos los casos una disminución en la captación del ligando en el estriado. El DAT SPECT es, así, una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson precoz, ya que un

Tabla 173-2 Fármacos que pueden inducir o agravar un parkinsonismo

FÁRMACO	EVIDENCIA
Neurolépticos antipsicóticos	+++
Antagonistas del calcio	
Flunarizina, cinnarizina	+++
Diltiazem, verapamil, amiodarona, amlodipino, manidipino	+
Ortopramidas y benzamidas sustituidas	
Metoclopramida	+++
Sulpiride, clobopride	++
Cisaprida, domperidona, vernaliprida	+
Inhibidores de almacenamiento y transporte de dopamina	
Reserpina, tetrabenazina	+++
Antieméticos/antivertiginosos	
Tietilperazina, proclorperazina	+++
Metildopa	++
Antidepresivos	
Fluoxetina, paroxetina, trazodona	+
Fenelzina	+
Bupropión	+
Litio	+
Diazepam	+
Anticonvulsiantes	
Valproato sódico, fenitoína	+
Agentes colinérgicos	
Betaneol, piridostigmina	+
Otros fármacos	
Amiodarona, procaína, meperidina, anfotericina B, cefaloridina, naproxeno, etanol, anticonceptivos orales, incloxacina, captopril, citarabina	+

+: se han descrito algunos casos ocasionales; ++: relativamente bien documentados o relativamente frecuentes; +++: bien documentados o frecuentes.

Tabla 173-3 «Signos de alarma» sugestivos de parkinsonismo atípico

Parkinsonismo de hemisferio inferior
Presentación temprana de inestabilidad y caídas
Progresión rápida de la enfermedad
Respuesta transitoria, pobre o nula a la levodopa
Ausencia de discinesias o discinesias atípicas
Signos piramidales
Signos cerebelosos
Disautonomía
Demencia de predominio cortical
Alucinaciones visuales no secundarias a fármacos
Fluctuaciones mentales y del nivel de conciencia
Síndrome frontal llamativo
Apraxia
Mioclonías
Incontinencia emocional
Alteraciones sensoriales de tipo cortical
Disartria/disfagia graves o de aparición temprana
Palilalia/palillogia
Estridor inspiratorio
Parálisis supranuclear de la mirada
Blefaroespanto
Apraxia de la apertura palpebral
Frecuencia de parpadeo muy disminuida
Contracturas
Ante/retrocollis desproporcionado

resultado normal de esta prueba es prácticamente incompatible con el diagnóstico de EP.

En los síndromes parkinsonianos *plus* (v. más adelante), el parkinsonismo suele responder mal al tratamiento dopaminérgico y se acompaña de otras manifestaciones neurológicas, como ataxia, trastornos de la motilidad ocular de tipo supranuclear, disfunción autonómica precoz y piramidalismo. En general, el diagnóstico diferencial no ofrece grandes dificultades excepto en el caso de la atrofia multisistémica, en particular en su variante parkinsoniana (AMS-p). En la tabla 173-3 se exponen las manifestaciones clínicas que deben considerarse atípicas de EP y cuya presencia debe hacer pensar en una causa diferente del parkinsonismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EP se fundamenta en la aplicación de medidas generales, tratamiento farmacológico y quirúrgico. El tratamiento médico, y en particular la levodopa, es eficaz para mejorar los síntomas clásicos de la enfermedad (temblor, rigidez y bradicinesia) y, si se tolera bien, debe continuarse durante el resto de la vida del paciente.

Fármacos para síntomas motores

Anticolinérgicos

Actúan bloqueando los receptores muscarínicos centrales. En la actualidad se usan anticolinérgicos semisintéticos. Los más empleados son el trihexifenidilo y el biperideno. Entre los efectos secundarios más comunes se incluyen sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención de orina. También pueden producir pérdida de memoria, estados confusionales y alucinaciones, por lo que su uso ha disminuido en los últimos años y debe evitarse en pacientes de más de 70 años. Los anticolinérgicos, administrados como agentes antiparkinsonianos únicos, son útiles en pacientes con síntomas leves, especialmente cuando predomina el temblor. El tratamiento con anticolinérgicos no debe suspenderse de manera brusca, ya que podría ocasionar una intensificación, a veces grave, de todos los síntomas.

Amantadina

La amantadina es un agente antivírico que posee propiedades anticolinérgicas, dopaminérgicas (estimula la liberación de dopamina de las terminaciones nerviosas donde se encuentra almacenada) y antigluta-

mérgicas. Sus efectos antiparkinsonianos son cualitativamente similares a los de la levodopa, pero de menor intensidad, y su efectividad terapéutica queda limitada por una tendencia a la disminución de los efectos beneficiosos al cabo de 4 a 6 meses de administración continuada. Las dosis óptimas suelen ser de 100 mg dos veces al día. Con estas dosis, los efectos secundarios, semejantes a los de los anticolinérgicos, son poco comunes. En ocasiones puede producirse edema pretibial y *livedo reticularis*. La amantadina posee un potente efecto antidiscinético, por lo que se utiliza con frecuencia (fármaco de elección; dosis de 300 a 400 mg/día) en el tratamiento de las discinesias inducidas por levodopa.

Levodopa

La levodopa es el fármaco más eficaz en el tratamiento sintomático de la EP. Es un derivado aminoacídico que cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y se metaboliza a dopamina en los ganglios basales por la acción de la enzima DOPA-descarboxilasa. Se administra junto con un inhibidor periférico de la DOPA-descarboxilasa (IDD). Estos inhibidores enzimáticos no atraviesan la barrera hematoencefálica, lo que permite la transformación de la levodopa en dopamina en el cerebro, pero evita esta conversión en los tejidos extracerebrales.

Hoy en día se utilizan dos IDD: carbidopa (α -metildopa-hidracina) y benserazida. Ambos preparados poseen efectos beneficiosos y colaterales similares. La ventaja más importante de la terapéutica combinada levodopa-IDD reside en que las náuseas y vómitos, tan frecuentes (80%) en el tratamiento con levodopa sola, se reducen de manera notable. El tratamiento con levodopa, que se administra siempre en combinación con un IDD, se inicia con dosis de 50 mg 2 o 3 veces al día, aumentándose en incrementos de 50 mg cada 10 a 15 días hasta alcanzar, siempre que se tolere bien, la mejoría deseada. Las dosis óptimas deben individualizarse y varían de forma considerable. En algunos pacientes, 300 mg de levodopa al día son suficientes. Otros requieren 1000 mg o más, repartidos en 6 o 7 tomas diarias.

El tratamiento con levodopa no altera el curso de la enfermedad, y como su administración produce con frecuencia efectos secundarios molestos, su uso suele reservarse para los parkinsonianos con síntomas que no han mejorado con medidas más simples. Se considera que la dosis diaria óptima es la dosis mínima capaz de producir una mejoría funcional moderada, sin pretender eliminar toda la constelación sintomática parkinsoniana. La mejoría inducida por la levodopa se observa pocos días o semanas después del tratamiento. Todos los síntomas, incluido el temblor, son susceptibles de mejorar, pero en general el síntoma que mejor responde es la bradicinesia. Los pacientes recuperan agilidad motora, la voz aumenta en volumen, la escritura tiende a normalizarse y, de forma similar, el temblor y la marcha mejoran. La mejoría inicial obtenida con levodopa puede catalogarse como insuficiente en 1/5 de los pacientes, modesta en 1/5, moderada en 2/5 y espectacular en otro 1/5 de pacientes. Una mala respuesta a la levodopa sugiere un posible error de diagnóstico, una interacción medicamentosa (ingesta de fármacos con propiedades antidopaminérgicas como un neuroleptico) o la administración de dosis insuficientes.

La mejoría inicial se mantiene durante 2 o 3 años, a partir de los cuales no es infrecuente que los pacientes empeoren de tal modo que a los 6 o 7 años de tratamiento continuado la incapacidad funcional en una tercera parte de los pacientes es igual o mayor que el nivel de incapacidad previo al tratamiento. Los motivos de este empeoramiento están relacionados con la progresión de la enfermedad y con la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Complicaciones de la levodopa

Los efectos secundarios más comunes del tratamiento con levodopa/IDD son náuseas y vómitos (raros), hipotensión ortostática (generalmente asintomática), movimientos involuntarios anormales (discinesias) y trastornos psíquicos. Además, la mayoría de los pacientes presenta modificaciones transitorias de su función motora o fluctuaciones motoras, que son también causa de importante incapacidad.

Las náuseas por levodopa aparecen generalmente al inicio del tratamiento y ceden casi siempre con el paso del tiempo. La mayoría de los pacientes tratados con levodopa presenta durante los primeros meses o años del tratamiento una mejoría de los síntomas motores que se mantiene durante todo el día. Con posterioridad comienzan a

aparecer oscilaciones en la movilidad que pueden guardar una mayor o menor relación temporal con la ingesta de las dosis de levodopa. Estas fluctuaciones motoras se asocian con frecuencia a la aparición de discinesias.

El tipo de fluctuación motora más frecuente es el denominado deterioro de fin de dosis, que consiste en la reaparición de síntomas parkinsonianos varias veces al día, ya sea al levantarse por la mañana (acinesia matinal), antes de la primera dosis del día de levodopa o, durante el día, antes de las diversas tomas de levodopa. Así, en pacientes con deterioro de fin de dosis se alternan períodos de relativo buen control (períodos *on*) con otros en los que los síntomas resurgen con intensidad variable (períodos *off*) y que coinciden con tasas bajas de levodopa en sangre. En algunos pacientes, estas fluctuaciones ocurren de manera súbita y errática, son totalmente imprevisibles (fenómeno *on-off*) y afectan al 10% de los pacientes.

Los mecanismos que contribuyen a la aparición de fluctuaciones motoras son varios. Unos son periféricos y relacionados con las características farmacocinéticas de la levodopa: vida media corta, vaciamiento gástrico errático, absorción intestinal y cruzamiento de la barrera hematoencefálica en competencia con otros aminoácidos neutros. Otros mecanismos son centrales, atribuibles a la progresión de la enfermedad o a la propia levodopa que, por su administración intermitente, provoca una estimulación pulsátil de los receptores estriados. Por tanto, el tratamiento de las fluctuaciones motoras se basa en prolongar el efecto de la levodopa, inhibiendo su degradación y aumentando su vida media plasmática con inhibidores reversibles y altamente selectivos de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) como la entacapona, o bien administrando fármacos que activen de forma mantenida los receptores dopaminérgicos estriales (agonistas dopaminérgicos).

La administración de levodopa en dosis bajas e intervalos cortos o la coadministración de un agonista dopaminérgico, o incluso de un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO)-B como la rasagilina junto a levodopa, mejora con frecuencia el deterioro de fin de dosis, pero sólo raras veces los fenómenos *on-off*.

También se pueden conseguir niveles plasmáticos constantes de levodopa durante el día con la administración del fármaco por vía intrayeyunal a través de una sonda que se introduce por gastrostomía percutánea (PEG) y se deja *in situ* de forma permanente. Una bomba de perfusión continua bombea el gel de levodopa en el yeyuno, generalmente unas 16 h al día, y se indica en pacientes que presentan fluctuaciones motoras severas que no responden a la terapia convencional. Los problemas que pueden surgir con este tipo de tratamiento y que no son infrecuentes tienen que ver con el estoma de la PEG, la sonda (p. ej., obstrucción o desplazamiento) o el perfusor de levodopa.

Las discinesias inducidas por la levodopa (incluyen corea, balismo y distonía) tienden a presentarse pocos meses después de comenzar el tratamiento, y se observan en el 60% de los pacientes al cabo de 4 a 5 años. Su aparición constituye la mejor prueba de que se está administrando una dosis suficiente de levodopa. Las discinesias son más frecuentes e intensas cuanto más joven es el paciente y mayor es la dosis de levodopa empleada. La administración de dosis menores a intervalos más cortos o la adición de un agonista dopaminérgico que permite reducir la dosis total diaria de levodopa pueden aliviar las discinesias. El único fármaco capaz de mejorar las discinesias sin empeorar el parkinsonismo es la amantadina, en dosis de 300 a 400 mg/día. En casos de discinesias graves se recurre a técnicas de estimulación profunda.

Pacientes en tratamiento crónico con levodopa pueden sufrir efectos secundarios psiquiátricos. Entre estos hay que destacar la aparición de alucinaciones visuales, ideas delirantes, con frecuencia de tipo paranoides, cuadros confusionales o una psicosis franca. Estos trastornos mentales se observan en el 15%-20% de los pacientes. Son más frecuentes en las fases avanzadas de la enfermedad, en individuos de edad avanzada, en pacientes con trastorno cognitivo previo y en los que reciben otros fármacos antiparkinsonianos además de levodopa. La aparición de estos efectos secundarios en las fases más iniciales del tratamiento debe hacer reconsiderar el diagnóstico de EP.

Hoy en día se dispone de varios neurolepticos catalogados como atípicos, para el tratamiento de las alteraciones psiquiátricas en la EP. Su administración se acompaña de menos efectos extrapiramidales.

De entre ellos, la clozapina es el más eficaz y el mejor estudiado. Se administra en dosis muy inferiores a las utilizadas habitualmente en pacientes psiquiátricos. En ocasiones puede producir neutropenia grave. Además de los trastornos mentales, la clozapina puede aliviar el temblor. Los efectos secundarios de la clozapina incluyen sialorrea y sedación excesiva. Otro antipsicótico empleado es la quetiapina que, por no ser hematotóxico, está desplazando a la clozapina en el tratamiento inicial de las alteraciones psiquiátricas. La olanzapina, en dosis bajas, es también útil en algunos casos pero, a diferencia de los anteriores, empeora casi siempre el síndrome motor. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa mejoran claramente el deterioro cognitivo de la enfermedad y, en algunos pacientes, las alucinaciones.

Los inhibidores de la MAO convencionales nunca deben administrarse junto con levodopa, por el peligro de desencadenar una crisis hipertensiva, y debe recordarse que los fármacos con propiedades antidopaminérgicas (v. tabla 173-2) contrarrestan el efecto terapéutico de la levodopa y agravan los síntomas motores.

Agonistas dopaminérgicos

Constituyen un grupo de fármacos que cruzan la barrera hematoencefálica y estimulan los receptores dopaminérgicos del estriado (activación dopaminérgica directa, postsináptica, independiente de la integridad de la vía nigroestriada). En general, producen una activación dopaminérgica prolongada, lo que supone una respuesta motora más estable que la obtenida con levodopa.

Su eficacia clínica es menor que la de la levodopa y se utilizan en general como tratamiento coadyuvante de este fármaco, aunque también en monoterapia, particularmente, en pacientes jóvenes en los que conviene retrasar la introducción de levodopa.

Varios de los agonistas dopaminérgicos en uso son derivados ergóticos: bromocriptina, pergolida, lisurida y cabergolina. De forma infrecuente pueden causar fibrosis valvular cardíaca en particular pergolide y cabergolina. Los agonistas más utilizados en la actualidad son los no ergóticos, como el ropinirole, el pramipexol y la rotigotina (administración transdérmica), que activan los receptores dopaminérgicos D₂ y D₃. En pacientes en fases iniciales, poco incapacitados, estos agonistas han mostrado un efecto antiparkinsoniano potente, aunque ligeramente inferior al de la levodopa, y en general se toleran bien. Su administración en estas fases tempranas de la enfermedad permite retrasar la introducción de la levodopa a estadios posteriores.

En el inicio del tratamiento, los agonistas pueden causar náuseas, que mejoran con domperidona, hipotensión ortostática o sensación de mareo. Otros efectos secundarios incluyen eritromelalgia (hinchazón, enrojecimiento y dolor de piernas), edemas maleolares y excesiva somnolencia diurna. Pueden también producir efectos colaterales similares a los de la levodopa, y las fluctuaciones motoras y las discinesias son muy raras. Los trastornos del control de impulsos constituyen un efecto secundario recientemente identificado cuya presencia debe investigarse en todos los pacientes que estén tratándose con un agonista. Los más frecuentes son ludopatía, hipersexualidad, compra compulsiva y comer de forma compulsiva.

Las dosis diarias habituales de pramipexol oscilan entre 3 y 4,5 mg, las de ropinirole entre 9 y 16 mg y las de rotigotina entre 8 y 12 mg/día. Actualmente existen formulaciones de liberación retardada de pramipexol y ropinirole, y parches de rotigotina, que tienen la ventaja de que se administran una vez al día. La eficacia y la tolerancia de las formulaciones *retard* son similares a las de las formulaciones estándar.

Es posible administrar un agonista dopaminérgico (no ergótico), la apomorfina, por vía subcutánea ya sea a través de un *penjet* (duración media del efecto terapéutico de una aplicación de unos 40 min) o como infusión continua. Esta última modalidad permite mantener concentraciones constantes del fármaco durante las horas de infusión, lo que es útil para pacientes con fluctuaciones motoras refractarias a la terapia convencional. En algunos casos, la aparición de nódulos cutáneos en los puntos de aplicación del fármaco constituye una limitación del tratamiento.

Inhibidores de la MAO-B

La selegilina y la rasagilina inhiben la acción de la isoenzima B de la MAO, para bloquear la degradación metabólica de la dopamina. El efecto resultante es el incremento en la concentración sináptica del

neurotransmisor, aunque se cree que otros mecanismos contribuyen al efecto terapéutico de estos inhibidores. Ambos fármacos han demostrado un efecto sintomático cuando son administrados en monoterapia en las fases iniciales.

Un estudio reciente que compara el efecto de administrar rasagilina de forma precoz o tardía (9 meses más tarde) sugiere que este fármaco podría modificar el curso evolutivo de la enfermedad de forma favorable, ya que su administración en fases muy precoces retrasa el progreso de los síntomas y la necesidad de introducir la levodopa. La rasagilina, y en menor grado la selegilina, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de las fluctuaciones motoras del tipo de deterioro de fin de dosis, reduciendo de forma significativa el tiempo *off*. Ambos fármacos son bien tolerados, aunque pueden potenciar los efectos dopaminérgicos de la levodopa, como náuseas, discinesias o alucinaciones. La selegilina puede causar insomnio, que se atribuye a que se metaboliza a anfetamina.

Tratamiento quirúrgico

Antes de la aparición de la levodopa, muchos pacientes se sometían a una operación quirúrgica esterotáxica en la que se lesionaba el núcleo ventrolateral del tálamo. Estas lesiones quirúrgicas mejoraban, a veces de manera notable, el temblor y la rigidez del lado opuesto a la lesión, pero no aliviaban la bradicinesia. Actualmente, la cirugía lesional estereotáctica ha sido sustituida casi por completo por nuevas técnicas de neurocirugía funcional basadas en la estimulación eléctrica de alta frecuencia de los núcleos diana. Esta técnica, a la que se denomina estimulación cerebral profunda, está basada en la implantación de un electrodo en el núcleo diana, sin producir ningún tipo de lesión, con el fin de ocasionar una inhibición del mismo a través de una corriente eléctrica generada por un estimulador implantado en el tejido subcutáneo, por debajo de la clavícula. Los adelantos en las técnicas quirúrgicas unidos a los nuevos sistemas de imagen han mejorado enormemente la precisión de la técnica esterotáxica y han reducido las complicaciones.

Actualmente se utilizan dos dianas quirúrgicas, según la sintomatología predominante: el núcleo pálido y el núcleo subtalámico. El núcleo subtalámico es aparentemente la mejor diana para mejorar los síntomas motores farmacoresistentes. La estimulación bilateral de este núcleo en pacientes con parkinsonismo avanzado resistente al tratamiento médico mejora de forma mantenida los síntomas cardinales de la enfermedad, incluidos el temblor y la alteración de la marcha, y permite reducir las dosis de levodopa en más de un 50%, lo que conlleva una importante mejoría en las discinesias por levodopa.

La estimulación bilateral de los núcleos pálidos internos está indicada en pacientes con discinesias graves por levodopa. Las limitaciones de la estimulación cerebral profunda incluyen la necesidad de una segunda intervención con anestesia general para la colocación de la batería, la posibilidad de infección por implantación de un cuerpo extraño y el elevado coste económico. La presencia de síntomas y signos incapacitantes que no responden a la levodopa como, por ejemplo, congelación de la marcha y caídas o síntomas de demencia, desaconsejan este tipo de intervención. El riesgo quirúrgico de una complicación grave se estima en un 4%. Las complicaciones no son infrecuentes e incluyen alteraciones del habla y de la conducta (como hipomanía o apatía), alteraciones derivadas del neuroestimulador y del material implantado y aumento de peso.

PARKINSONISMOS SECUNDARIOS O SINTOMÁTICOS

Los parkinsonismos secundarios o sintomáticos se producen por causas variadas. Antes eran frecuentes los casos de parkinsonismo postencefalítico. En la actualidad, los parkinsonismos sintomáticos más comunes son los producidos por fármacos con propiedades antidopaminérgicas: neurolepticos antipsicóticos (fenotiazinas, butirofenonas, ortropamidas como el tiapride y el sulpiride), antieméticos (clebopride, metoclopramida), hipotensores (reserpina y α -metildopa), tetrabenazina (fármaco utilizado con frecuencia en el control de las coreas y otras disquinesias) y ciertos antagonistas del calcio (cinaricina, flunaricina). Estos fármacos inducen parkinsonismo a través de una depleción de monoaminas presinápticas (reserpina y tetrabenazina) o por

bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂ en el estriado (fenotiazinas). Los parkinsonismos inducidos por fármacos son reversibles prácticamente siempre, pero pueden transcurrir varias semanas, y más raramente meses, una vez suprimido el agente inductor, antes de que desaparezcan todos los síntomas extrapiramidales.

Otras causas de parkinsonismo secundario se exponen en la tabla 173-1. En ocasiones, las lesiones isquémicas subcorticales múltiples pueden ser origen de parkinsonismo (parkinsonismo vascular). La causa más frecuente de parkinsonismo tumoral es el meningioma frontal, que probablemente distorsiona la vía dopaminérgica nigroestriada.

En general, los parkinsonismos sintomáticos asociados a una alteración de la parte presináptica del sistema dopaminérgico (p. ej., inducida por la reserpina, el MPTP, postencefalíticos) mejoran con levodopa. Ello no ocurre en los parkinsonismos en los que los receptores dopaminérgicos postsinápticos están alterados (p. ej., por neurolepticos o por lesiones vasculares en el estriado).

PARKINSONISMOS PLUS

PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad degenerativa que se caracteriza en el aspecto clínico por una oftalmoplejía supranuclear, asociada a rigidez distónica de los músculos del cuello y del tronco superior, a un síndrome pseudobulbar, alteración del equilibrio, parkinsonismo y una demencia generalmente discreta de tipo frontal. Estos síntomas se inician en la quinta o la sexta décadas de la vida y son de evolución progresiva. Las lesiones patológicas consisten en la desaparición neuronal con gliosis reactiva, junto con degeneración neurofibrilar, y se localizan típicamente en el globo pálido, la sustancia negra, el tubérculo cuadrigémino, el núcleo subtalámico, la sustancia gris periacueductal, la sustancia reticular y la oliva inferior.

La falta de equilibrio y las molestias visuales constituyen los síntomas iniciales más frecuentes. La oftalmoplejía suele aparecer a los 2 o 3 años de evolución, lo que retrasa el diagnóstico. Se caracteriza en su inicio por una limitación creciente de los movimientos oculares voluntarios en el plano vertical, con conservación de los movimientos oculares conjugados reflejos (producidos por la maniobra oculocefálica). Más tarde resultan afectados también los movimientos conjugados laterales, hasta llegar a una oftalmoplejía total. La dificultad de la oculomotricidad es causa de síntomas incapacitantes (dificultad para caminar, comer, leer).

Con frecuencia, los pacientes también refieren visión borrosa, lagrimeo excesivo y diplopía. La distonía axial se manifiesta típicamente en forma de *retrocollis*, y el síndrome pseudobulbar, por disartria y disfagia progresivas. Son muy frecuentes los síntomas y signos de parkinsonismo con acinesia bilateral importante. En otros pacientes predomina un trastorno progresivo de la marcha caracterizado por bloqueos motores al iniciar la deambulación o girarse (congelación de la marcha); en estos casos, la oftalmoplejía es de aparición muy tardía. La PSP sigue un curso progresivo, bastante rápido, y es de difícil *tratamiento*. La levodopa puede mejorar los síntomas parkinsonianos y a veces también el síndrome distónico. La mayoría de los pacientes fallece entre 5 y 10 años después del inicio de la enfermedad.

En la PSP, al igual que en la enfermedad de Pick o en la degeneración corticobasal, existe un depósito extenso de proteína tau hiperfosforilada en el sistema nervioso, que se detecta en ovillos neurofibrilares, fibras nerviosas y células gliales, lo que ha permitido clasificar esta enfermedad como una «taupatía». El papel exacto de esta proteína como agente causal se desconoce. Se ha demostrado que el alelo A0/A0 perteneciente al haplotipo H1/H1 del gen *TAU* está sobrerrepresentado en la PSP. Estudios recientes han determinado además que polimorfismos en tres genes diferentes al gen tau aumentan significativamente el riesgo de padecer PSP.

ATROFIA MULTISISTÉMICA

El término «atrofia multisistémica» (AMS) engloba las siguientes entidades: degeneración nigroestriada, síndrome de Shy-Drager y atrofia olivopontocerebelosa. En la actualidad se considera que estos síndromes

están relacionados entre sí y que constituyen o representan manifestaciones diversas del espectro total que comprende la AMS. En consecuencia, la AMS se clasifica hoy en día en AMS-P (predominio de un síndrome de Parkinson) o AMS-C (predominio de ataxia cerebelosa). En su forma más amplia, las lesiones afectan al estriado, la sustancia negra, el cerebelo, las olivas inferiores, los núcleos del pie de la protuberancia, las células de la columna intermedialateral y las neuronas del asta anterior. En estas estructuras se observa reducción neuronal y gliosis astrocitaria reactiva. Recientemente se han descrito unas inclusiones intracitoplasmáticas gliales y depósitos gliales y neuronales de α -sinucleína que se consideran altamente específicas de la AMS, enfermedad que se clasifica como una sinucleinopatía.

La AMS-P representa la parte del espectro en que las lesiones predominan en el estriado y la sustancia negra, y constituye una forma poco común de parkinsonismo, identificada por primera vez como entidad clínica independiente en 1961 por Raymond Adams et al., que la denominaron degeneración estrionígrica. Clínicamente se manifiesta como un síndrome parkinsoniano en el que predominan la acinesia y la rigidez, y que raramente se asocia a temblor en reposo. Son frecuentes la inestabilidad postural y las caídas en fases precoces y una importante alteración del habla. La AMS-P sigue una evolución rápida y muestra una mala respuesta a la levodopa. Es frecuente la disfunción vegetativa (hipotensión postural, impotencia sexual, incontinencia urinaria) desde fases tempranas de la enfermedad. En fases tardías pueden aparecer síntomas cerebelosos o de afección piramidal. No es rara la presencia de mioclonías de acción en extremidades superiores, anteflexión del cuello, trastornos de conducta en fase REM prominente y estridor nocturno.

Las lesiones fundamentales en la AMS-C (anteriormente llamada *atrofia olivopontocerebelosa*) se localizan en los núcleos de la protuberancia, las olivas inferiores y el cerebelo. Clínicamente predomina la ataxia de la marcha y las extremidades, que se asocia a una importante disfunción vegetativa y a veces a parkinsonismo de intensidad variable. La resonancia nuclear magnética craneal objetiva en la AMS-C una importante atrofia del tronco y cerebelo; en la AMS-P un ribete hiperintenso, en el borde externo de ambos putámenes, en secuencias T2.

DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

La degeneración corticobasal es un proceso neurodegenerativo asociado a pérdida neuronal y gliosis, presencia de neuronas abalonadas acromáticas en el córtex y depósitos extensos cortico-subcorticales de proteína tau, de causa desconocida. Comienza en la edad adulta y se manifiesta clínicamente por una combinación de signos y síntomas atribuibles a afección de la corteza cerebral (p. ej., astereognosia o apraxia ideomotora) y de los ganglios basales (parkinsonismo levodopa-resistente, distonía focal, mioclonías). No es infrecuente que se presente clínicamente como una demencia progresiva. Comparte numerosas características clínicas, neuropatológicas y genéticas (sobrerrepresentación del haplotipo H1/H1 del gen *TAU*) con la PSP (v. cap. 175, Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas).

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

CONCEPTO

La enfermedad de Huntington (EH) es un proceso hereditario con transmisión autosómica dominante, caracterizado por corea, trastornos psiquiátricos y demencia. La prevalencia de EH en diversas poblaciones caucásicas estudiadas es de 5 a 10 casos por 100 000 habitantes.

ETIOLOGÍA

El gen responsable de la EH se localiza en la región terminal del brazo corto del cromosoma 4. El defecto molecular consiste en un incremento en el número de repeticiones del triplete CAG en el primer exón del gen *IT15*. Los individuos con 40 o más repeticiones tarde o temprano desarrollarán la enfermedad. El gen *IT15* codifica para una proteína denominada huntingtina. El defecto genético da lugar a la

producción de una proteína anormalmente alargada en residuos de poliglutaminas (huntingtina mutada), que sería la responsable de la degeneración neuronal que se produce en la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo por el cual la síntesis de huntingtina anómala conduce a la muerte neuronal no se conoce totalmente. Se cree que la huntingtina mutada altera la transcripción génica y el transporte axonal de diversas proteínas e incrementa los mecanismos de exitotoxicidad y de estrés oxidativo, para inducir un fallo energético que conduce a la muerte neuronal. La interacción de la huntingtina con otras proteínas nucleares podría ser la clave de la neurodegeneración. El estriado se altera tempranamente y la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa ha demostrado reducción del metabolismo en esta estructura en pacientes en los que la TC todavía no revelaba atrofia del núcleo caudado. Las hipercinesias (corea) se atribuyen a la disfunción del estriado. La degeneración de la cabeza del caudado podría explicar los trastornos de conducta, mientras que el deterioro cognitivo se correlaciona con el grado de atrofia del caudado y del córtex cerebral.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el examen macroscópico se observa atrofia de la cabeza del núcleo caudado. El proceso degenerativo recae fundamentalmente en las neuronas espinosas de proyección de mediano tamaño del estriado (tipo I) que utilizan como neurotransmisores el ácido γ -aminobutírico (GABA), la encefalina y la sustancia P. Existe pérdida neuronal y depósitos de huntingtina y otras proteínas en forma de inclusiones nucleares y citoplasmáticas en las neuronas supervivientes. Las interneuronas del cuerpo estriado, cuyos neurotransmisores son la somatostatina y el neuropéptido Y, están preservadas. Las lesiones degenerativas afectan a otras estructuras, entre las que destacan el tálamo, el pálido, el putamen y la corteza cerebral.

CUADRO CLÍNICO

La edad media del inicio de los síntomas es 38 años, con unos límites que se mueven entre la segunda y la séptima décadas de la vida, aunque se han descrito casos de inicio entre 2 y 80 años de edad. El cuadro clínico establecido consta de tres manifestaciones cardinales: hipercinesias coreicas, trastornos neuropsiquiátricos y deterioro cognitivo. La corea afecta tanto a la musculatura axial como a las extremidades. Hay disartria y, a veces, disfagia por disfunción de la musculatura faríngea y esofágica superior. A medida que la enfermedad avanza, aparecen posturas distónicas. El marco de los trastornos neuropsiquiátricos es muy variable y comprende desde sutiles modificaciones de la personalidad y depresión hasta graves trastornos psicóticos. Hay una alta incidencia de suicidio en las familias con EH. El deterioro cognitivo en fases iniciales es de tipo «subcortical», con pérdida de memoria y enlentecimiento mental, pero a medida que la enfermedad avanza suelen aparecer trastornos del lenguaje y apraxia.

En el 10% de los casos, el inicio es juvenil o en la niñez (variante de Westphal), con un cuadro clínico caracterizado por parkinsonismo, con rigidez y bradicinesia, deterioro cognitivo y a veces crisis comiciales. En estos casos, la transmisión acostumbra a ser por vía paterna.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los datos clínicos y la comprobación de una transmisión vertical de herencia autosómica dominante. Las pruebas de neuroimagen (TC y RM) ponen de manifiesto atrofia de la cabeza del núcleo caudado y de la corteza cerebral. La confirmación de la EH, así como el diagnóstico presintomático, pueden efectuarse mediante técnicas de genética molecular que demuestran la expansión patológica del triplete CAG en el gen *IT15*.

Entre el 1% y el 7% de los pacientes con diagnóstico clínico de EH no tienen una mutación del gen *IT15*. A estos sujetos con diagnóstico clínico de EH pero *IT15* negativos se les ha dado en denominar HDL (del inglés, *Huntington disease-like*). En una minoría de estos

casos (menos del 3%) es posible hoy en día identificar una causa genética. En la HDL1 la mutación está en el gen de la proteína priónica, en el HDL2 en el gen junctofilina y en el HDL4 en el gen de la SCA17 (*TATA box binding protein*). Existe también una sobreposición clínica entre la EH y otras enfermedades autosómicas dominantes como la *atrofia dentato-rubro-palido-luisiana* (DRPLA), otras ataxias espino-cerebelosas y las ferritinopatías.

Las coreas adquiridas que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la corea de la EH incluyen corea de Sydenham, enfermedad de Wilson y neuroacantocitosis (ambas de transmisión autosómica recesiva), hipertiroidismo, discinesias coreicas inducidas por fármacos (discinesia tardía), enfermedad de Gilles de la Tourette y síndromes coreicos secundarios a lesiones estructurales (p. ej., infartos cerebrales o encefalitis).

PRONÓSTICO

La EH sigue un curso clínico invariablemente progresivo que es más rápido en las formas de inicio juvenil. La duración media de la EH es de 19 años, con límites entre 10 y 25 años. El número de repeticiones del triplete CAG se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad, de forma que cuanto mayor es el número de repeticiones antes se inicia la enfermedad y mayor es la gravedad de la misma.

TRATAMIENTO

El tratamiento permite aliviar algunas manifestaciones, pero no retrasa la aparición ni la progresión de los síntomas. El tratamiento debe ser multidisciplinario y apoyar no sólo al paciente, sino también a sus familiares, por lo que es recomendable que intervengan asistentes sociales, psicólogos y enfermeras conocedores de la problemática de estos pacientes. Los únicos fármacos que se han demostrado eficaces en el control de la corea son los antagonistas de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado (neurolepticos) y los inhibidores del almacenamiento o liberación de la dopamina (tetrabenazina y reserpina). No existe tratamiento eficaz para la demencia, el aspecto más invalidante de la enfermedad, pero los fármacos antipsicóticos y antidepressivos son de utilidad en la terapéutica de otras manifestaciones neuropsiquiátricas.

En la EH es fundamental un consejo genético apropiado. La detección de los portadores de la enfermedad, en fases presintomáticas, es posible gracias a las nuevas técnicas de biología molecular. Dado que la aplicación de estas no está exenta de problemas legales y éticos, en algunos países se han creado comités en los que participan enfermos, médicos, juristas y expertos en ética médica con el fin de asesorar en cada caso sobre la conveniencia de ponerlas en práctica.

SÍNDROMES DISTÓNICOS

CONCEPTO

El término «distonía» describe un síndrome neurológico caracterizado por la presencia de contracciones musculares prolongadas que afectan a músculos agonistas y antagonistas (cocontracción) y que son causa de posturas mantenidas y movimientos anómalos. Típicamente, los movimientos distónicos se repiten siguiendo un mismo patrón que afecta a los mismos grupos musculares, lo que permite diferenciarlos de otros movimientos involuntarios como las coreas o los tics. La distonía es el trastorno del movimiento que con mayor frecuencia se diagnostica erróneamente. La distonía puede ser sintomática o secundaria a una lesión identificable del sistema nervioso o constituir una entidad nosológica específica, de causa desconocida, en cuyo caso se denomina distonía primaria.

En pacientes con distonía no es infrecuente la presencia de temblor. En un 25% de los pacientes coexiste temblor postural de manos idéntico al temblor esencial; en otros pacientes, el temblor es más lento y localizado en las zonas afectadas por los espasmos distónicos (temblor distónico).

Con frecuencia, los espasmos distónicos aparecen o se agravan cuando el paciente realiza un movimiento (distonía de acción). El acto motor desencadenante puede ser en ocasiones un acto altamente específico.

Así, por ejemplo, escribir o tocar la guitarra puede desencadenar distonía en una mano. Otra característica de la distonía es su mejora al aplicar el paciente ciertos estímulos sensitivos, con frecuencia cerca de la zona de los espasmos. Un ejemplo de «trucos» sensitivos (*geste antagonistique*) es la mejoría observada a veces en la torticollis al aplicar el paciente una ligera presión sobre la barbilla, o en el blefaroespasmio cuando se aplica un ligero roce sobre la región temporal del cráneo. Los espasmos distónicos empeoran típicamente con el estrés y la fatiga y mejoran o desaparecen con la relajación y el sueño.

CLASIFICACIÓN

Las características clínicas de la distonía son extremadamente variadas en lo que se refiere a edad de comienzo, región corporal afectada y grado de generalización y gravedad. Además, constantemente se están identificando más causas ambientales y genéticas. Para afrontar esta heterogeneidad clínica y etiológica se han propuesto varias clasificaciones. Atendiendo a la extensión se distingue entre distonía focal, generalizada o multifocal, y según la etiología puede ser primaria, de causa desconocida, o secundaria. Un grupo de distonías primarias que se caracteriza por la presencia de distonía asociada a otras alteraciones neurológicas específicas (por ejemplo mioclonías) se clasifica como distonía *plus*.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera prevalencia se desconoce. Entre los pacientes distónicos evaluados en el Servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona, un 70% padece distonías primarias y las formas secundarias más frecuentes son las inducidas por fármacos, asfixia perinatal, trauma craneoencefálico, ictus cerebral, encefalitis, tumores o malformaciones vasculares.

La prevalencia de la distonía generalizada de la infancia se ha estimado en Rochester, Minnesota, en 3,6 pacientes por 100 000 habitantes y la distonía focal, en 30 casos por 100 000. La distonía de la infancia y la adolescencia es tres veces mayor entre la población judía de ascendencia askenazi.

DISTONÍA PRIMARIA (DE TORSIÓN IDIOPÁTICA)

La distonía primaria se manifiesta por espasmos y posturas distónicas que se manifiestan de forma aislada, sin asociarse a otros síntomas neurológicos a excepción de temblor. Es de causa desconocida, exceptuando causas genéticas identificadas en algunos casos. No se asocia a lesiones neuropatológicas degenerativas. La presentación clínica de la distonía primaria es variable. Hay una distribución bimodal de la edad de comienzo, con unos picos de edades a los 9 años (distonía primaria de comienzo temprano) y a los 45 años (distonía primaria de comienzo tardío o del adulto). Existe una relación entre la edad de comienzo, la región corporal inicialmente afectada y la progresión de la enfermedad. La distonía de comienzo temprano afecta a una pierna en las fases iniciales para luego generalizarse e involucrar al tronco. Suele ser hereditaria. La distonía del adulto, en general esporádica, se inicia en un brazo o en la musculatura cervical o craneal y raramente se generaliza.

Distonía primaria de comienzo precoz (antes de los 26 años)

Se engloba en un grupo de trastornos heterogéneo que, en la mayoría de los casos, muestran un patrón hereditario autosómico dominante. Varios estudios han mostrado que incluso muchos casos aparentemente esporádicos son de causa hereditaria, en particular en pacientes judíos de ascendencia askenazi. La forma más frecuente es la *distonía autosómica dominante de comienzo precoz asociada a mutaciones del gen DYT1 del locus 9q34* que codifica una proteína llamada torsina A. El papel que juega la torsina A en el desarrollo de la distonía todavía se desconoce.

Suele comenzar en la pierna o brazo y raramente en el cuello o las cuerdas vocales. En la mayoría de los pacientes progresa y en aproximadamente la mitad de ellos la enfermedad se generaliza a las extremidades superiores e inferiores. La enfermedad avanza más rápidamente en los pacientes en que los síntomas se inician en una

pierna. Los síntomas iniciales en la pierna consisten típicamente en la aparición de movimientos anormales al caminar (de acción) que desaparecen con el reposo. Con frecuencia, también desaparecen al correr o caminar hacia atrás. Más adelante, los espasmos surgen al realizar el paciente cualquier otro movimiento de la pierna y, finalmente, están presentes incluso con la extremidad en reposo.

Si la enfermedad comienza en un brazo, los síntomas suelen aparecer al realizar un acto motor con la extremidad, a veces altamente específico, como escribir, coser o pintar. Más tarde se producen los movimientos distónicos, incluso cuando otra parte del cuerpo realiza un movimiento voluntario o con actividades de la extremidad menos específicas, para al final estar presentes incluso en reposo.

Como consecuencia de la frecuente afección del tronco y de las piernas, la marcha se altera en muchos pacientes. Al intentar caminar, la pierna realiza movimientos giratorios o se produce un movimiento en abducción de la cadera. El pie adopta posturas en equinovaro o en eversion. El tronco se flexiona excesivamente en algunos pacientes, para dar lugar a una marcha «en dromedario» con el cuello extendido y las piernas flexionadas en las caderas. En algunos casos, la marcha es imposible y existe afección del tronco incluso en reposo, lo que explica el término «distonía muscular deformante» con el que esta enfermedad se ha referido hasta hace poco.

En la distonía DYT1, el grado máximo de incapacidad se alcanza generalmente en los primeros años, a partir de los cuales la enfermedad tiende a mantenerse estática o puede incluso mejorar ligeramente. La distonía raramente lleva a la muerte del paciente que, incluso en los casos más graves, puede tener una longevidad normal.

Se conocen dos síndromes clínicos de comienzo precoz semejantes a la distonía DYT1 pero con mutaciones en genes diferentes: la distonía DYT6 (autosómica dominante, penetrancia del 60%; mutaciones en el gen *THAPI*) y la distonía DYT13 (afección inicial cervical 73%; en brazos 27%, de curso relativamente benigno). Actualmente se discute si existen casos de distonía primaria de comienzo precoz autosómicas recesivas.

Distonías plus. La *distonía dopa sensible* (DDS, DYT5; *enfermedad de Segawa*) es una forma primaria propia de la infancia en la que predomina un cuadro distónico que puede asociarse a parkinsonismo e hiperreflexia. El trastorno se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia reducida (30%-40%). Predomina en el sexo femenino. La DDS comienza en la infancia con una alteración de la marcha que empeora con el paso del día y mejora, a veces de forma espectacular, con el sueño. El parkinsonismo asociado (bradicinesia y rigidez) es moderado y aparece casi siempre en fases tardías de la enfermedad. En un 25% de los casos existe hiperreflexia osteotendinosa en las piernas. No es infrecuente que en los niños afectados por DDS la enfermedad se diagnostique como diplejía espástica secundaria a parálisis cerebral. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y la respuesta espectacular a la levodopa. Dosis de entre 50 y 200 mg al día prácticamente eliminan las manifestaciones clínicas.

El gen de la DDS se ha localizado en el cromosoma 14q (DYT5) y se han detectado numerosas mutaciones en el gen GTP ciclohidroxilasa-1. El gen es necesario para la producción de tetrahidrobiopterina, un cofactor clave para la síntesis de dopamina. En la DDS, las neuronas nigricas no degeneran, pero existen niveles insuficientes de dopamina en el estriado.

Otras formas poco frecuentes de distonía de comienzo generalmente en la infancia y con una base genética conocida incluyen *distonía mioclónica* (distonía y mioclonías de brazos y tronco; respuesta favorable al alcohol y benzodiazepinas; herencia autosómica dominante; mutaciones conocidas en el gen *e-sarcoglican* (*locus* DYT11), cromosoma 7q21.3), *síndrome distonía-parkinsonismo de comienzo rápido* (síndrome bulbar prominente; herencia autosómica dominante; *locus* DYT12) y *síndrome distonía-sordera-atrofia óptica ligado al cromosoma X* (*locus* DFN1).

Distonía primaria de comienzo tardío

Las manifestaciones clínicas difieren considerablemente de las del niño. El inicio tiene lugar en la musculatura craneal o de extremidades superiores y la distonía no se generaliza. La mayoría de los casos se consideran esporádicos. Las distonías focales encontradas más frecuentemente en los adultos son el blefaroespasma, la distonía oro-

Tabla 173-4 Manifestaciones clínicas comunes a las diversas distonías del adulto

Comienzo en la cuarta a sexta décadas
Predominio en el sexo femenino
Comienzo insidioso y progresión gradual en los primeros años
Extensión con frecuencia a regiones adyacentes, pero raramente se generaliza
Remisiones infrecuentes que pueden ocurrir en los primeros años
Empeoran con el estrés y la fatiga
Mejoran con la relajación y el reposo
Existen «trucos» sensitivos que mejoran los espasmos de forma transitoria
Es frecuente la presencia de temblor (temblor «distónico» o similar al temblor esencial)

mandibular, la tortícolis espasmódica, la distonía laríngea (disfonía espasmódica) y la distonía del brazo (calambre del escribiente). En la *tabla 173-4* se enumeran las características clínicas comunes a los diversos síndromes distónicos del adulto.

El papel de la herencia en la distonía del adulto está menos claro que en la distonía de la infancia. En un 7% de los casos existe un familiar afectado. En una familia con distonía del adulto (cervical y laríngea) se ha definido un *locus* en el cromosoma 18p (distonía DYT7). En nativos de Filipinas se han descrito formas de distonía recesiva ligadas al sexo en las que el gen se ha cartografiado en la región pericentromérica del cromosoma X. Otros factores juegan probablemente un papel importante en algunas distonías focales del adulto. Así, un traumatismo local puede desencadenar distonía en portadores del gen de la distonía primaria y se han descrito lesiones periféricas antecedendo a blefaroespasma distónico (p. ej., conjuntivitis de repetición) o a tortícolis espasmódica (traumatismo cervical).

Blefaroespasma y distonía oromandibular (síndrome de Meige)

Se caracteriza por la aparición de espasmos distónicos de la musculatura orofacial. Predomina el blefaroespasma, ya sea aislado o asociado a espasmos de apertura o cierre involuntario de la boca, la protrusión de la lengua y la retracción de los ángulos de la boca. El blefaroespasma se manifiesta por espasmos involuntarios de cierre de los ojos que interfieren con la visión y dificultan en forma variable actividades como leer, mirar la televisión o conducir. Los espasmos y la ceguera funcional resultante son, con frecuencia, incapacitantes desde un punto de vista ocupacional y social. En pacientes con distonía oromandibular prominente puede existir disartria y grandes dificultades para masticar y tragar. Los espasmos se agravan por actividades como hablar, caminar o leer y desaparecen durante el sueño; con frecuencia se catalogan erróneamente de psicógenos.

Tortícolis espasmódica

En esta distonía primaria, los movimientos y las posturas distónicas afectan a la musculatura del cuello, en especial de los músculos esternocleidomastoideo, el trapecio y el esplenio, lo que lleva a una desviación constante de la cabeza hacia un lado (tortícolis), acompañada de movimientos distónicos giratorios lentos y también con frecuencia de elevación de un hombro. La desviación tónica de la cabeza puede dirigirse, aunque más raramente, hacia atrás (*retrocollis*) o hacia delante (*antecollis*). La enfermedad es más frecuente en el sexo femenino (2:1), se inicia entre los 39 y 50 años de edad y sigue un curso variable. Con frecuencia progresa durante los primeros años para dejar al paciente con un grado de incapacidad física importante. Con frecuencia existe temblor cervical. No es raro observar también un temblor postural de las manos. En los primeros meses pueden ocurrir remisiones espontáneas en un 10% de los casos.

Distonía laríngea (disfonía espasmódica)

La distonía puede localizarse en la musculatura laríngea y ocasionar espasmos incontrolables de cierre de las cuerdas vocales (disfonía espasmódica en aducción que origina un habla entrecortada, con altibajos, como estrangulada). En raras ocasiones, los espasmos distónicos

afectan a los músculos cricoaritenoides posteriores, lo que provoca una voz hipofónica susurrante (disfonía espasmódica en abducción). Muchos pacientes afectados por disfonía espasmódica tienen también un temblor laríngeo y no es raro que la distonía laríngea aparezca en pacientes con distonía orofacial. En las fases iniciales, la disfonía se produce al hablar, pero no es evidente al cantar y no es raro que estos pacientes se etiqueten, desafortunadamente, como afectados por disfonía psicógena. La inyección de toxina botulínica en la musculatura laríngea hiperactiva es el único tratamiento eficaz para este tipo de distonía focal.

Calambre del escribiente

La distonía focal del brazo más frecuente es el llamado calambre del escribiente. El paciente con este síndrome aqueja dificultad para escribir, porque la presión que ejerce sobre el lápiz es exagerada o porque se producen movimientos anormales de los dedos, como hiperextensión de los dedos, que impiden coger un lápiz correctamente. La muñeca puede hiperextenderse o adoptar posturas de supinación o pronación forzadas. La escritura se hace laboriosa debido a la contracción muscular excesiva y a las sacudidas del brazo y se acompaña de una sensación de tensión e incomodidad y a veces de dolor. Con frecuencia, el paciente se ve forzado a dejar de escribir poco después de empezar. A veces una discreta presión sobre el antebrazo con la mano contralateral mejora la escritura.

Clásicamente, el paciente es capaz de escribir en una pizarra. En muchos pacientes, el calambre de la escritura es una distonía estrictamente específica de la tarea de escribir. Otros pacientes desarrollan distonía de la extremidad durante tareas manuales como utilizar un destornillador, coser o pintar. El tratamiento medicamentoso es casi siempre ineficaz y muchos pacientes se ven obligados a aprender a escribir con la mano no afectada. Puede ser útil usar lápices muy gruesos o incluso instrumentos de escribir diseñados específicamente.

DISTONÍAS SINTOMÁTICAS O SECUNDARIAS

Son distonías secundarias las que se asocian a enfermedades neurológicas hereditarias o esporádicas, las producidas por causas exógenas diversas y la distonía psicógena. Algunas son potencialmente curables (p. ej., la asociada a enfermedad de Wilson). Además, su identificación es importante para establecer un pronóstico adecuado y, si es posible, consejo genético.

La distinción entre distonía primaria y secundaria no es siempre fácil. La presencia de otras anomalías neurológicas es altamente sugestiva de una distonía secundaria. Un ejemplo sería la neuropatía periférica que acompaña a un síndrome distónico en la leucodistrofia metacromática. Anomalías detectadas en la exploración física general también sugieren una distonía secundaria (p. ej., anillo corneal de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson). Una distonía focal de comienzo brusco sugiere una lesión estructural del sistema nervioso o una distonía psicógena. La distonía primaria suele comenzar como una distonía de acción. La aparición en fases precoces de una distonía en reposo obliga a pensar en una distonía secundaria. Finalmente, la presencia de una hemidistonía es indicativa de una lesión estructural del sistema nervioso que puede ponerse de manifiesto en un 80%-90% de los casos con pruebas de neuroimagen. En la tabla 173-5 se muestra un listado de las causas más frecuentes de distonía secundaria.

DIAGNÓSTICO

Una cuidadosa historia clínica y familiar debe investigar la forma de inicio, factores desencadenantes y los antecedentes farmacológicos y familiares. El inicio brusco sugiere generalmente lesiones vasculares u otras lesiones estructurales. El examen físico debería focalizarse en signos que indican una enfermedad sistémica, así como una detallada búsqueda de otros déficits neurológicos que son fuertemente sugestivos de distonía sintomática.

En niños y adolescentes con sospecha de distonía de torsión idiopática es necesario descartar una distonía DYT1 con pruebas genéti-

Tabla 173-5 Distonías secundarias

Distonía asociada a enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad de Parkinson
Parálisis supranuclear progresiva
Atrofia multisistémica
Degeneración corticobasal
Enfermedad de Huntington
Neuroacantocitosis
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Hallervorden-Spatz
Calcificación de los ganglios basales
Degeneración palidal progresiva
Síndrome de Rett
Enfermedad Machado-Joseph
Atrofia dentato-rubro-palido-luisiana
Ataxia telangiectasia
Xeroderma pigmentosum
Síndrome de Wolfram

Distonía asociada a enfermedades metabólicas

Alteraciones del metabolismo lipídico
Gangliosidosis GM1 y GM2
Enfermedad de Niemann-Pick
Leucodistrofia metacromática
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
Alteraciones del metabolismo energético
Encefalomiopatías mitocondriales
Enfermedad de Leigh (encefalomiopatía necrosante subaguda)
Alteraciones del metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos
Aciduria glutárica tipo I
Aciduria metilmalónica
Deficiencia de fumarasa
Enfermedad de Hartnup
Alteraciones del metabolismo purínico
Síndrome de Lesch-Nyhan

Distonía causada por factores exógenos

Lesiones cerebrales perinatales
Encefalitis infecciosas y postencefalíticas
Trauma craneal
Mielinólisis central pontina
Lesiones cerebrovasculares
Tumores
Esclerosis múltiple
Lesiones de médula cervical
Lesiones de nervio periférico
Fármacos
Tóxicos

Distonía psicógena

cas. En esta enfermedad, las pruebas de neuroimagen son normales. En todos los casos que resulten negativos para DYT1 es preciso realizar pruebas de neuroimagen (RM, TC) y exploraciones específicas dirigidas a descartar distonías secundarias y ciertas distonías *plus*. Es particularmente importante descartar la enfermedad de Wilson (tratable). El diagnóstico de una DDS se basa en la respuesta favorable a la levodopa.

La hemidistonía se debe casi siempre a una lesión estructural del sistema nervioso central, como malformación vascular, tumor o accidente vascular cerebral, que compromete el tálamo contralateral o los ganglios basales; de ahí la utilidad de realizar una RM craneal.

En pacientes con distonía focal del adulto con características clínicas de distonía primaria (un 80% de los casos) es recomendable realizar una RM craneal, pero en estos síndromes las pruebas complementarias, incluida la neuroimagen, son normales y sólo estrictamente necesarias si el síndrome presenta elementos atípicos. En pacientes menores de 50 años de edad se debe descartar una enfermedad de Wilson.

TRATAMIENTO

En pacientes con distonía sintomática se debe realizar el tratamiento apropiado de la enfermedad subyacente. La gran mayoría de los pacientes con distonía, ya sea primaria (idiopática) o secundaria, requiere tratamiento sintomático farmacológico, y, en ocasiones, también tratamiento quirúrgico y fisioterapia. Varios fármacos pueden ser de utilidad, pero no hay un único fármaco que sea uniformemente efectivo. En pacientes con distonía generalizada o segmentaria se recomienda tratamiento con levodopa porque el 5%-10% de los pacientes responde favorablemente a dosis bajas (150-300 mg/día) de este fármaco. Si no se observa mejoría se deben probar anticolinérgicos, en dosis progresivas hasta observar beneficio o intolerancia por efectos secundarios. Otros fármacos que han demostrado beneficio en la distonía incluyen clonazepam, diazepam, baclofeno, carbamazepina, carbonato de litio y, raramente, agonistas dopaminérgicos. En ocasiones, los neurolepticos combinados con fármacos depletores de la dopamina, como tetrabenazina, pueden aportar algún beneficio, pero los neurolepticos deben ser utilizados como último recurso porque pueden ocasionar complicaciones irreversibles (p. ej., discinesias tardías).

Infiltraciones locales de toxina botulínica (BTX) han revolucionado el tratamiento de la distonía. Son ampliamente utilizadas para el tratamiento de las distonías focales, con hasta un 80% de respuesta favorable a las infiltraciones en pacientes con blefaroespasmos, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica o distonía de una extremidad. Existen dos serotipos de BTX (A y B) y cinco productos comercializados (Botox® y Dysport®, Xeomin [serotipo A] y Neurobloc® y Myobloc [serotipo B]) todas ellas con una eficacia y un perfil de efectos secundarios similares.

La toxina bloquea de forma potente y prolongada la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular para producir denervación química y una parálisis reversible del músculo. Cuando se inyecta en un músculo distónico (tabla 173-6), mejoran de forma significativa espasmos, posturas anormales y dolor. El efecto beneficioso dura unos 3 meses en promedio, y los efectos adversos suelen ser de escasa importancia. En algunos pacientes, en general con tortícolis espasmódica, la BTX pierde eficacia con el tiempo; este efecto debe atribuirse a la presencia de anticuerpos que crean resistencia a la toxina y sugiere cambiar a una toxina de serotipo diferente.

El tratamiento con BTX es también útil en pacientes con distonía generalizada en quienes la administración en una o dos partes del cuerpo (p. ej., cuerdas vocales, orbicular de los ojos) puede contribuir sustancialmente a una mejor calidad de vida. Los efectos colaterales son leves, pasajeros y generalmente relacionados con excesiva debilidad de los músculos adyacentes a la infiltración (ptosis en el blefaroespasmos, disfagia en la tortícolis espasmódica). Algunos casos de distonía pueden responder favorablemente a procedimientos neuroquirúrgicos.

Raramente la desnervación quirúrgica periférica es útil en la distonía cervical, y la miectomía del *orbicularis oculi* en el blefaroespasmos,

particularmente si el tratamiento con BTX resulta ineficaz. La talamotomía esterotáctica tiene utilidad en algunos pacientes, pero si la cirugía es bilateral, los efectos colaterales, como la disartria y disfonía, son frecuentes. Hoy en día las técnicas lesionales (talamotomía, palidotomía) han sido prácticamente sustituidas por la estimulación cerebral profunda. Estudios recientes han revelado mejorías de hasta un 70% con la estimulación bilateral de la parte interna del núcleo pálido en pacientes con distonía primaria tanto generalizada como segmentaria. En todo caso, esta cirugía debe reservarse para casos en que las estrategias médicas han resultado ineficaces.

SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

CONCEPTO

El síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es una enfermedad neurológica caracterizada por la presencia de tics motores y verbales (tics fónicos) que, en la mayoría de los casos, comienzan en la infancia y que se acompañan con frecuencia de trastorno obsesivo compulsivo, déficit atencional e hiperactividad, y otra comorbilidad conductual. La expresión clínica del ST es muy variada. Los síntomas fluctúan en intensidad en un mismo individuo y miembros de una misma familia muestran con frecuencia manifestaciones clínicas diferentes, lo que contribuye a las dificultades diagnósticas. Su prevalencia es del 0,03%-1,6%.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos, el SGT es de carácter familiar. A pesar de numerosos estudios genéticos no ha sido posible definir el patrón exacto de transmisión hereditaria ni la identificación del gen o genes responsables. Estudios en gemelos monocigóticos han mostrado una concordancia del 89%. La dificultad en identificar una causa genética precisa se atribuye a la enorme heterogeneidad clínica del STS y a una posible transmisión bilineal (contribución genética de ambos lados de la familia). En algunos pacientes con TS, los síntomas podrían estar causados por una infección estreptocócica (estreptococo β hemolítico A) previa.

FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sustrato neuropatológico es desconocido, aunque estudios post mortem y de neuroimagen indican la existencia de una disfunción de los ganglios basales y en particular de la función dopaminérgica. Se acepta que una disfunción cortico-estriato-tálamo-cortical subyace tanto en los tics como en las alteraciones conductuales en el ST. La hipótesis dopaminérgica es avalada por eficacia de los fármacos antagonistas dopaminérgicos y empeoramiento de los tics con fármacos que facilitan la transmisión dopaminérgica, y por el resultado de varios estudios de neuroimagen funcional.

CUADRO CLÍNICO

Los estudios de segregación familiar han demostrado una enorme variabilidad del fenotipo. No debe extrañar, por tanto, que el marco clínico y los criterios diagnósticos estén en permanente cambio. El inicio ocurre antes de los 21 años. El cuadro clínico incluye tics y trastornos conductuales. Los tics consisten en contracciones musculares involuntarias, rápidas y bruscas (tics motores), o vocalizaciones involuntarias (tics vocales). Pueden ser simples (guiño, parpadeo, gruñido) o complejos (alisarse el pelo, toqueteo).

Los pacientes experimentan también sensaciones disforicas (presión, calor o frío en la cara) (tics sensitivos) que intentan aliviar con movimientos repetidos. Puede haber además coprolalia (emisión involuntaria de palabras obscenas), copropraxia (actos como «cortes de manga»), conductas imitativas como ecopraxia (imitación gestual del prójimo) y ecolalia y palilalia. Los trastornos conductuales incluyen conducta obsesivo-compulsiva (presente en un 50% de los individuos, más frecuente en mujeres), a veces signos de autoagresión, hiperactividad con déficit atencional y otras alteraciones como fobias o dislexia.

Tabla 173-6 Toxina botulínica tipo A en distonías focales

DISTONÍA FOCAL	MÚSCULO COMÚNMENTE INFILTRADO	DOSIS (UI)*
Blefaroespasmos	Orbicular de los ojos	25-50
Distonía oromandibular, pterigoidea, digástrica	Masetero, temporalis	75-100
Tortícolis espasmódica	Esternocleidomastoideo, <i>esplenio capitis</i> , trapecio	150-250
Disfonía espasmódica	Tiroaritenioideo (tipo aducción), cricoaritenioideo posterior (tipo abducción)	10-25
Calambre del escribiente	Flexores y extensores de los dedos y la muñeca	20-60

*Dosis referidas al producto Botox®.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa exclusivamente en los datos clínicos. Se consideran criterios esenciales para el diagnóstico una edad de comienzo antes de los 21 años, tics múltiples motores y vocales, curso clínico fluctuante, cambio gradual de los síntomas y evolución crónica. Los estudios de segregación en familias con síndrome de Gilles de la Tourette han revelado que algunos individuos presentan tics aislados (motores o vocales, pero no ambos) y que en otros sólo aparece un trastorno obsesivo-compulsivo. Estos datos hacen cada vez más problemática la diferenciación de este síndrome de los tics transitorios de la infancia y de los tics motores crónicos.

El diagnóstico diferencial de los tics incluye los trastornos que cursan con hipercinesias, como corea o mioclonías, distonía, espasmos musculares y manierismos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de este síndrome es sintomático y no existe evidencia alguna de que un tratamiento precoz altere el curso natural de la enfermedad. Ante la variabilidad de los síntomas y las oscilaciones de su intensidad, resulta particularmente difícil valorar cualquier programa terapéutico. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en pacientes cuyos síntomas interfieren de forma inaceptable en sus actividades y con frecuencia no es necesario. Si los tics son leves suele utilizarse clonidina, clonazepam, guanfacina o topiramato, aunque su eficacia no está definitivamente probada, a diferencia de los antagonistas dopaminérgicos (neurolepticos) como pimozida, flufenazina y haloperidol.

Se recomienda administrar las dosis más bajas posibles e iniciar el tratamiento con una de las dos primeras, ya que los efectos secundarios son inferiores a los del haloperidol. También se utilizan con frecuencia los neurolepticos atípicos. A menudo, los efectos colaterales de los neurolepticos limitan su uso. La tetrabenazina en monoterapia o asociada a neurolepticos también es eficaz. Los trastornos de conducta, si existen, raras veces mejoran con los fármacos antitéticos. Con frecuencia es necesaria la aplicación de intervenciones educativas y de apoyo psicológico. El trastorno obsesivo-compulsivo puede mejorar con fármacos serotoninérgicos, como clomipramina, y la presencia de un síndrome de hiperactividad asociado a déficit de atención puede requerir tratamiento con metilfenidato, que en raras ocasiones agrava los tics, o pemolina. Recientemente, la estimulación cerebral profunda ha dado buenos resultados en algunos casos y es una técnica actualmente en fase de investigación.

TEMBLOR ESENCIAL

El temblor esencial es uno de los trastornos del movimiento más frecuentes, con una prevalencia estimada entre 300 y 415 casos por 100 000 habitantes, unas cuatro veces superior a la enfermedad de Parkinson. Se caracteriza por un temblor que aparece durante el movimiento (temblor de acción) y que afecta preferentemente a ambas manos, y es visible y persistente. El temblor se observa al pedir al paciente que mantenga una postura (temblor postural), escriba o beba agua de un vaso (temblor de acción) y desaparece típicamente con el reposo. La presencia de otros signos neurológicos, como distonía o síntomas parkinsonianos, como bradicinesia y rigidez, excluyen el diagnóstico. En algunos pacientes se asocia a discreta ataxia de la marcha y ocasionalmente puede observarse temblor en reposo, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Parkinson. La frecuencia de historia familiar positiva varía entre un 17%-70%. La enfermedad parece transmitirse de forma autosómica dominante. Aunque se han identificado tres loci de predisposición, la base genética de la enfermedad es aún poco conocida.

Con frecuencia es unilateral al comienzo. Interfiere con la escritura, que se hace temblorosa pero no micrográfica, pero también, al progresar, con otras actividades manuales como llevarse un vaso a la boca para beber, dibujar o pintarse los labios. Con frecuencia está afectada, a veces de forma aislada, la musculatura de la región craneal, para producir temblor de la lengua, la cabeza y la voz.

Para diagnosticar un temblor postural de manos como esencial hay que descartar otras causas conocidas de temblor de acción, como el temblor fisiológico exagerado (p. ej., inducido por fármacos o aso-

ciado al hipertiroidismo) o el temblor psicógeno. El llamado temblor ortostático, que afecta a las piernas y aparece exclusivamente durante la bipedestación, el temblor aislado de la voz, el temblor primario de la escritura u otros temblores tarea-específicos (p. ej., temblor del golfista) y los temblores aislados del mentón o de la lengua presentan características clínicas que los asemejan al temblor esencial, pero es discutible si deben considerarse variantes de esta enfermedad. En el TE, el SPECT cerebral del transportador de la dopamina es normal, lo que lo diferencia de la enfermedad de Parkinson.

El temblor esencial puede aparecer a cualquier edad, pero su incidencia aumenta con la misma y raramente comienza en la infancia. La amplitud del temblor aumenta lentamente con el paso del tiempo, con extensión además del temblor a otras regiones corporales. Aumenta típicamente con los estados de estrés y fatiga y con la ingesta de estimulantes del sistema nervioso. En muchos pacientes, la ingesta de alcohol, incluso en dosis pequeñas, produce una supresión o atenuación importante del temblor. En general se considera una enfermedad «benigna», pero en algunos pacientes es sumamente incapacitante tanto por las limitaciones físicas que impone el temblor como por la disfunción social que ocasiona.

Mediante estudios de imagen funcional, como la PET, se ha observado una alteración del flujo en el cerebelo y un hipermetabolismo de glucosa en los núcleos olivares inferiores. Se especula que el TE podría ser consecuencia de un control alterado del cerebelo sobre las olivas bulbares que actuarían como un marcapasos, generador de oscilaciones anormales. En línea con estos resultados, estudios post mortem recientes han mostrado lesiones degenerativas en el cerebelo en un subgrupo de pacientes.

Los fármacos más eficaces son el propranolol, que en dosis de 40 a 360 mg/día reduce significativamente la amplitud del temblor en un 50%-70% de pacientes, y la primidona (125-750 mg/día). Otros betabloqueantes, como atenolol o sotalol, suelen ser eficaces y, ocasionalmente, fenobarbital, clonazepam, gabapentina y topiramato son útiles. La toxina botulínica se ha aplicado con éxito en el tratamiento del temblor cefálico. En casos graves, incapacitantes y refractarios al tratamiento médico, la estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo mediante técnicas de estimulación cerebral profunda puede resultar de gran utilidad.

NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO

En varias enfermedades se asocia una neurodegeneración con depósitos anormales de hierro en el cerebro (NBIA, en inglés). Esta asociación fue descrita inicialmente por Hallervorden y Spatz en 1922. Hoy en día se han identificado varias enfermedades específicas asociadas a depósitos de hierro cerebral.

NEURODEGENERACIÓN ASOCIADA A DEFICIENCIA DE PANTOTENATOCINASA (ENFERMEDAD DE HALLERVORDEN SPATZ; PKAN)

Se trata de un trastorno hereditario poco frecuente que se caracteriza clínicamente por un cuadro de lenta instauración en las dos primeras décadas de la vida, consistente en un síndrome piramidal (espasticidad, hiperreflexia) seguido de déficit intelectual y un cuadro pseudobulbar (disartria intensa, llanto y risa espasmódicos). En el 80% de los casos se observan movimientos involuntarios (coreoatetosis, distonía generalizada o focal, temblor). En una mayoría de los casos se aprecia retinitis pigmentosa y en algunos, atrofia óptica, ataxia, mioclonías y crisis epilépticas. El curso es progresivo. La mayoría de los pacientes necesitan silla de ruedas en los primeros 15 años después del diagnóstico. Se ha descrito un fenotipo de PKAN atípico de comienzo más tardío (después de los 14 años) y de evolución más lenta. Destacan la palilalia y la congelación de la marcha. Una tercera parte presenta alteraciones psiquiátricas intensas.

En el diagnóstico diferencial se incluyen la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Huntington, la neuroacantocitosis y otros trastornos neurometabólicos. La herencia es autosómica recesiva.

Se han descrito mutaciones en el gen PANK2, homólogo de la pantotenatocinasa, en el cromosoma 20p12.3, en todos los casos afectados de un cuadro clásico de PKAN típicos y en un tercio de los casos

atípicos. Las lesiones cerebrales se caracterizan por depósito de hierro en las neuronas, la microglia y los astrocitos de la parte *reticulata* de la sustancia negra y el globo pálido y, de forma difusa, alteraciones axonales distales (cuerpos esferoidales) y pérdida neuronal y de fibras mielínicas. La RM craneal en T2 pone de manifiesto en el pálido interno un área hiperintensa; es el llamado *signo del «ojo de tigre»*.

El tratamiento es sintomático. En algunos pacientes, la levodopa y los agonistas dopaminérgicos pueden mejorar el parkinsonismo, aunque no alteran el curso de la enfermedad.

NEUROFERRITINOPATÍA

Está causada por mutaciones en el gen de la cadena ligera de ferritina (en inglés, *FTL*). Comienza en la edad adulta (entre 13 y 63 años) y tiene un patrón hereditario autosómico dominante. Se caracteriza por un trastorno del movimiento (corea, distonía, parkinsonismo) sin afección neuropsiquiátrica. La RM craneal muestra lesiones típicas asociadas a depósito de hierro: hipointensidad en los ganglios basales que más tarde se transforma en hiperintensidad en el pálido y cabeza de caudado en secuencias T2.

ACERULOPLASMINEMIA

Está causada por mutaciones del gen de la ceruloplasmina que impiden la síntesis de ceruloplasmina o interfieren con su actividad ferroxidasa (sin afección del metabolismo del cobre). La tríada clásica consiste en diabetes, retinopatía y afección neurológica (demencia, discinesias orofaciales y ataxia). La RM craneal muestra lesiones

hipointensas del córtex cerebral y cerebeloso y en los ganglios basales. No se conoce ningún tratamiento eficaz.

DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL Y NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO IDIOPÁTICA

Son NBIA infrecuentes. La distrofia neuroaxonal infantil (DNAI) se asocia a mutaciones en el gen *PLAG2G6* y se manifiesta como un trastorno psicomotor grave y progresivo con hipotonía, hiperreflexia y tetraparesia. La RM craneal muestra atrofia cerebelosa y depósitos de hierro palidal en más de un 50% de los casos. La llamada NBIA idiopática incluye casos con depósitos de hierro cerebral en los que no se ha identificado mutación genética alguna.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

- Chaudhuri RK, Tolosa E, Schapira A, Poewe W, eds. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. Oxford: Oxford University Press, 2009.
- Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 5.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Tolosa E, Koller W, Gershanik O. *Differential diagnosis and treatment of Movement Disorders*. London: Butterworth, 1998.
- Watts RL, Koller WC. *Movement disorders. Neurologic Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill, 2004.
- Weiner WJ, Tolosa E, eds. *Hyperkinetic movement disorders (Handbook of Clinical Neurology)*. Amsterdam: Elsevier, 2011.

Síndromes espinocerebelosos y enfermedades de la motoneurona

J. Á. Berciano Blanco

CAPÍTULO

174

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

SÍNDROMES ESPINOCEREBELOSOS

Estos síndromes agrupan unos procesos cuyas características sobresalientes son ataxia (en ocasiones, paraparesia) y atrofia espinocerebelosa. Su prevalencia es de 20,2:100 000. Para su estudio seguiremos la clasificación clínico-genética propuesta por Harding en la que se distinguen siete grandes categorías: ataxias congénitas, ataxias progresivas de inicio precoz (ataxia de Friedreich y otras ataxias), ataxias periódicas, ataxias cerebelosas progresivas del adulto con herencia autosómica dominante (conocidas con el acrónimo anglosajón de ADCA, derivado de *autosomal dominant cerebellar ataxia*), ataxia progresiva del adulto esporádica e idiopática (ILOCA, de *idiopathic late onset cerebellar ataxia*) y paraplejas espásticas hereditarias.

ATAXIA CONGÉNITA

Los síndromes atáxicos congénitos son raros (en torno al 1% en la mayoría de las casuísticas) y heterogéneos. Incluyen síndromes malformativos (p. ej., hipoplasia de la capa de granos) y degenerativos. Se presentan con retraso en el desarrollo motor, ataxia, espasticidad y oligofrenia.

ATAXIA DE FRIEDREICH

La ataxia de Friedreich es el síndrome espinocerebeloso más frecuente, con una prevalencia de 4,7:100 000.

Etiología

Se transmite con un patrón autosómico recesivo. El gen de la enfermedad se localiza en el cromosoma 9 y consiste en una expansión intrónica y homocigótica del triplete GAA. El grado de expansión del alelo más pequeño se correlaciona directamente con la gravedad de la

enfermedad e inversamente con la edad de inicio. De modo excepcional, se detecta una expansión del triplete en un alelo y una mutación puntual en el otro (homocigotos compuestos). El producto del gen se conoce por el nombre de frataxina, que interviene en la homeostasis del hierro mitocondrial y alcanza su máxima expresión en los tejidos más afectados en la enfermedad (sistema nervioso, miocardio y páncreas). La mutación interfiere con el procesamiento del RNA mensajero de frataxina para originar un déficit de esta. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto que origina la neurodegeneración.

Anatomía patológica

Se produce atrofia de las neuronas de los ganglios raquídeos posteriores, la columna de Clarke, las células de Purkinje, el núcleo dentado cerebeloso y las grandes neuronas piramidales del área motora. Esta neuronopatía múltiple se acompaña de pérdida de axones sensitivos periféricos y de desmielinización cordonal posterior, piramidal y de los haces espinocerebelosos. También puede observarse desmielinización de las raíces de los nervios glossofaríngeo y neumogástrico y atrofia parcial de los núcleos vestibulares, el núcleo rojo, el globo pálido y el tálamo óptico. El corazón suele estar agrandado y es asiento de una miocardiopatía intersticial con necrosis o degeneración granular de unas fibras e hipertrofia de otras.

Cuadro clínico

La enfermedad se inicia casi siempre antes de los 20 años con inestabilidad de la marcha. El cuadro clínico establecido incluye manifestaciones neurológicas, esqueléticas, cardiológicas y endocrinológicas.

Se aprecia ataxia cerebelosa estática y apendicular con disartria escándida. La abolición de los reflejos miotáticos y un inicio sintomático por debajo de los 25 años se consideraban criterios diagnósticos esenciales de la enfermedad. No obstante, los estudios genéticos han