

Introducción

La enfermedad de *Parkinson* (EP) es una patología del sistema nervioso de tipo degenerativa que se caracteriza por alteraciones en el movimiento principalmente por presencia de bradicinesia asociada a temblor en reposo (4–6 Hz), inestabilidad postural y rigidez (1). Si bien su etiología no está completamente definida, la fisiopatología de ésta enfermedad se centra en la pérdida y degeneración de las células dopaminérgicas que se encuentran en la sustancia negra pars compacta y en la formación de cuerpos de *Lewy* por la acumulación de alfa-sinucleína en los mismos (2). La EP lleva más de 200 años desde su descripción por James Parkinson en el “*Essay on the shaking palsy*” publicado en 1817, donde unificó el espectro de síntomas que engloban la enfermedad que al día de hoy lleva su nombre, a partir de la cual se han descrito múltiples trastornos del movimiento que tienen como característica principal el parkinsonismo (3).

La Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento (MSD) en sus criterios diagnósticos define parkinsonismo como la presencia de bradicinesia más temblor en reposo o rigidez, es por ello que hoy en día se describen un gran número de síndromes parkinsonianos que caben en dicho concepto siendo la EP la más frecuente (1). Normalmente la EP se diagnostica en pacientes mayores de 40 años, sin embargo el parkinsonismo se puede presentar en edades más tempranas como en la enfermedad de Parkinson de inicio temprano (EPIT) en personas entre los 21 y 40 años, como en la infancia en menores de 21 años, a lo cual se le ha descrito como parkinsonismo juvenil (PJ) (4).

La presentación del PJ es casi excepcional a nivel mundial, con una incidencia en Estados Unidos de 0.8 por cada 100.000 personas/año en personas entre 0 y 29 años (4). Comparte con la EP los síntomas clásicos del *parkinsonismo*, sin embargo con otras manifestaciones menos frecuentes como la distonía (5). Se trata de un grupo de trastornos del movimiento presentados en la infancia en su mayoría de etiología genética, siendo la mutación del gen *PARK2* (gen *parkin*) la más frecuente, entre otros genes involucrados como el *PINK1* y el *PARK7*, asociados a su forma autonómica recesiva (5); otras causas relacionadas al PJ son las inducidas por fármacos, infecciosas, inmunomediadas, degenerativas y metabólicas, las cuales son importantes para la dirección del tratamiento.

El tratamiento del *parkinsonismo* juvenil, al ser una entidad rara y en estudio, no varía en gran medida con respecto a las presentaciones más tardías, sin embargo se encuentra en continuo esfuerzo por mejorar la calidad de vida de este grupo poblacional debido a su expectativa de vida. Teniendo en cuenta

la fisiopatología, su manejo se basa en el alivio de los síntomas y disminución de la progresión de la enfermedad con métodos farmacológicos desde la primeralínea de tratamiento como lo son los agonistas dopaminérgicos, levodopa y anticolinérgicos, hasta otros esquemas de tratamiento más novedosos como la toxina botulínica y la estimulación cerebral profunda, las cuales se ha visto son mejor toleradas en la población pediátrica (4).

Objetivo

Retomar una mirada actualizada de alteración en la calidad de vida en adultos y jóvenes con enfermedad de Parkinson y demás parkinsonismos en etapas tempranas.

Método

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con términos *Mesh* en distintas bases de datos como *Pubmed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect* y *Scielo* desde marzo de 2018 hasta la fecha. Dentro de la búsqueda se encontró una extensa cantidad de artículos científicos, entre ellos revisiones de la literatura, reportes de caso y estudios retrospectivos, de los cuales se escogieron 50 teniendo en cuenta aquellos en los que se resaltara la actualidad del parkinsonismo juvenil, su etiología y sobretodo su tratamiento.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a degenerative type of nervous system pathology that is characterized by alterations in movement mainly due to the presence of bradykinesia associated with resting tremor (4–6 Hz), postural instability and stiffness (1). Although its etiology is not completely defined, the pathophysiology of this disease focuses on the loss and degeneration of dopaminergic cells found in the substantia nigra pars compacta and on the formation of Lewy bodies by the accumulation of alpha-synuclein in them (2). THE PD has been for more than 200 years since its description by James Parkinson in the “Essay on the shaking palsy” published in 1817, where he unified the spectrum of symptoms that encompass the disease that today bears his name, from which multiple movement disorders have been described that have parkinsonism as their main characteristic (3).

The International Society of Movement Disorders (MSD) in its diagnostic criteria defines parkinsonism as the presence of bradykinesia plus tremor at rest or rigidity, which is why today a large number of parkinsonian syndromes are described that fit into this concept being PD the most frequent (1). PD is usually diagnosed in patients over 40 years of age, however parkinsonism can occur at younger ages such as early-onset Parkinson's disease (EOPD) in

people between 21 and 40 years of age, as in childhood in children under 21 years of age, which has been described as juvenile parkinsonism (PJ) (4).

The presentation of the JP is almost exceptional worldwide, with an incidence in the United States of 0.8 per 100,000 people/year in people between 0 and 29 years old (4). It shares with PD the classic symptoms of parkinsonism, however with other less frequent manifestations such as dystonia (5). It is a group of movement disorders presented in childhood mostly of genetic etiology, being the mutation of the PARK2 gene (parkin gene) the most frequent, among other genes involved such as PINK1 and PARK7, associated with its autonomic recessive form (5); other causes related to JP are those induced by drugs, infectious, immune-mediated, degenerative and metabolic, which are important for the direction of treatment.

The treatment of juvenile parkinsonism, being a rare entity and under study, does not vary greatly with respect to later presentations, however it is in continuous effort to improve the quality of life of this population group due to its life expectancy. Considering the pathophysiology, its management is based on the relief of symptoms and reduction of the progression of the disease with pharmacological methods from the first line of treatment such as dopamine agonists, levodopa and anticholinergics, to other more innovative treatment schemes such as botulinum toxin and deep brain stimulation, which have been seen to be better tolerated in the pediatric population (4).

Objective

To resume an updated view of alteration in the quality of life in adults and young people with Parkinson's disease and other parkinsonisms in early stages.

Method

A systematic review of the literature with Mesh terms was carried out in different databases such as Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect and Scielo from March 2018 to date. Within the search, an extensive number of scientific articles were found, including literature reviews, case reports and retrospective studies, of which 50 were chosen considering those in which the current situation of juvenile parkinsonism, its etiology and above all its treatment were highlighted.

Etiopatogenia

En la actualidad se han descritos múltiples causas que llevan a la presentación de los diferentes síndromes parkinsonianos, en las cuales se encuentran desde causas genéticas, ambientales

hasta causas adquiridas (gráfica 1).

Debido a su mayor incidencia en adultos mayores de 40 años, se dispone de mayor cantidad de datos acerca de las causas que la producen. En la presentación de inicio tardío, se describe que la expresión de la enfermedad de Parkinson es multifactorial, al producirse en la mayoría de casos una combinación entre determinantes ambientales y genéticos (6). Sin embargo, contrario a lo ocurrido en pacientes más jóvenes, en adultos se ha observado que sólo en hasta un 5-10% de los casos, presenta mutaciones genéticas (6). Es por ello que a continuación nos enfocaremos mayormente en las causas genéticas, las cuales son el pilar de la etiopatogenia del parkinsonismo juvenil.

Causas genéticas

Actualmente se ha observado la mutación de diferentes genes como los causantes de las principales formas de parkinsonismo. Desde el descubrimiento de la mutación del gen de α -sinucleína y del gen de la parkina (PARKIN) en la década del 97 y 98, respectivamente, se han encontrado por lo menos 20 formas monogénicas de parkinsonismo (tanto en adultos como niños) y hasta más de 100 loci involucrados en su etiología (7), la mayoría responsables de la disminución de la disponibilidad de dopamina en el sistema nervioso central.

Al ser una condición excepcional en la etapa de la infancia y adolescencia, aún se encuentran en estudio los diferentes genes y sus mutaciones implicados en el desarrollo del PJ, entre los más prevalentes se encuentran las mutaciones del PARK-parkin (PARK2), PARK-PINK1 (PARK6) y PARK-DJ1 (PARK7), con sintomatología tan similar que frecuentemente no es posible distinguir sus manifestaciones clínicas, debido a la sobreposición de las mismas (4). Estas mutaciones genéticas conforman las formas típicas del PJ autosómico recesivo y las más estudiadas hasta el momento.

Park-Parkin (PARK2)

La mutación de Parkin es la causa etiológica más común del PJ y de la mayoría de presentaciones de inicio temprano (7). Dicho gen expresa una ubiquitina ligasa, que se encarga de evitar la acumulación del daño oxidativo de células con alta actividad mitocondrial, en especial las neuronas y los cardiomiocitos (4).

Las manifestaciones clínicas se basan en el síndrome parkinsoniano típico, siendo la bradicinesia el signo cardinal, sin embargo en gran número de pacientes que han reportado la mutación de Parkin, expresan distonía entre los síntomas iniciales,

de predominio en las extremidades inferiores (8), además rigidez, distonía cervical e inestabilidad postural. La alteración cognitiva, la espasticidad y los signos de alteración de la neurona motora superior son poco frecuentes (4). Éste grupo de pacientes se benefician del tratamiento con levodopa debido a su excelente respuesta, sin embargo en muchos casos se presentan disquinesias inducidas por levodopa que limitan su manejo (4, 7).

Park-Pink1 (PARK6)

PINK1 (quinasa 1 inducida por PTEN) es una proteína tipo serina-treonina quinasa, la cual se localiza en las mitocondrias donde en condiciones normales, durante estrés oxidativo, se encarga de la protección neuronal al fosforilar la parkina y activar la autofagia mitocondrial (9). Su mutación se ha relacionado con la degeneración específica neuronas dopaminérgicas vulnerables a dicho (9). Hasta el momento se considera la segunda causa genética de las formas más tempranas de los síndromes parkinsonianos, con una incidencia del hasta 7% de los casos de PJ y EPIT.

Además de los síntomas parkinsonianos típicos, ésta variante se caracteriza en particular por mayor expresión de síntomas no motores con respecto a los demás subtipos, entre ellos la anosmia (4). Su progresión es lenta y responden muy bien al tratamiento con levodopa (10).

Park-Dj1 (PARK7)

La DJ1 (Daisuke-Junko-1) es una proteína que se encarga, al igual que las demás mencionadas anteriormente, de regular el estrés oxidativo mitocondrial mediante mecanismos que aún se encuentran en estudio. Su mutación también se ve involucrada con la expresión de síndromes parkinsonianos de inicio temprano (8).

Se caracteriza por sus manifestaciones clínicas no motoras, en mayor medida que las mutaciones de Parkin y PINK1. Su edad de inicio es más prevalente en edades entre los 17 y 40 años, por ello que de los síndromes parkinsonianos juveniles, es el de inicio más tardío (4).

Park-Snca (PARK1)

Por otro lado, entre las presentaciones autosómicas dominantes se encuentra la mutación genómica de PARK-SNCA (PARK1), la cual hasta la actualidad se ha convertido en uno de los pilares de estudio en la etiopatogenia genética de la EP de inicio tardío, pero también se presenta en el PJ hasta en un 0.7% de los casos (4). La α -sinucleína es una proteína que se ha visto relacionada con la formación de vesículas a nivel neuronal, así como también de su

fusión y transporte axonal de neurotransmisores. La triplicación del gen se relaciona con la manifestación de parkinsonismo de inicio temprano (7).

Otros genes implicados

Como se menciona anteriormente, se conocen múltiples mutaciones genéticas implicadas en el desarrollo de la EP, EPIT y las distintas variantes de PJ, información suficiente para realizar una revisión detallada, lo cual no es el objetivo de ésta revisión. Entre ellos se encuentran los genes asociados a las formas atípicas del PJ como lo son mutaciones en el gen PARK-ATP13A2 (PARK9) que se relaciona con el síndrome de *Kufor-Rakeb*; DYT/PARK-PLA2G6 (PARK 14) mutación que produce un tipo de parkinsonismo juvenil en donde se genera acumulación de depósitos de hierro en el cerebro y neurodegeneración consecuente (4), entre muchos otros que mencionamos en la tabla 1.

Parkinsonismo inducido por medicamentos

Los antipsicóticos como el haloperidol, la olanzapina y la clorpromazina, al ser antagonistas de los receptores dopaminérgicos, están incluidos en el grupo de medicamentos asociados al PJ (4). Rara vez se ven implicados otros grupos de fármacos en ciertos tipos de síndromes parkinsonianos como los antagonistas de canales de calcio (11). Éste tipo de parkinsonismo se presenta mayormente en edades avanzadas, sin embargo puede aparecer en edades tempranas en pacientes que son tratados con dichos medicamentos. Clínicamente, se caracteriza por temblor simétrico en reposo y sus manifestaciones suelen desaparecer al suspender el medicamento; en caso de persistir por más de 3 meses, se debe sospechar causas genéticas (11).

Causas medio ambientales

En la EP en la edad adulta, se ha observado la relación entre la exposición a ciertas toxinas y algunos hábitos cotidianos, con el desarrollo de la enfermedad (7). Incluso, se ha visto como el consumo de cigarrillo y la cafeína se han convertido en factores protectores al cumplir funciones neuroprotectoras como la facilitación de la liberación de dopamina en las neuronas dispuestas para ello, así como también el efecto antioxidante que producen ciertos de los componentes de éstas sustancias (7). Sin embargo, en la infancia, éstas causas se limitan a casos excepcionales, ya que su mecanismo de acción se limita a la exposición persistente en el tiempo de dichas toxinas y sustancias, que es muy poca la literatura que se encuentra disponible (1).

Causas infecciosas

Estudios recientes han demostrado la asociación

Tabla 1: Recopilación de las más relevantes mutaciones genéticas que expresan parkinsonismos y EP. AD: Autosómico dominante. AR: Autosómico recesivo. EP: Enfermedad de Parkinson.

Genes involucrados en parkinsonismos genéticos autosómicos dominantes y recesivos				
PARK	Gen	Herencia	Mutación	Manifestaciones clínicas
PARK1 PARK4	SNCA	AD	α -synuclein	Desde la EP clásica hasta casos de inicio temprano con demencia, disfunción autonómica y progresión rápida
PARK2	PRKN	AR	Proteína E3 ubiquitin ligasa	EP de inicio temprano, progresión lenta, a menudo características de distonía
PARK5	UCHL1	AD	Ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1 (UCH-L1)	EP clásica. Sólo una familia ha presentado. Los hallazgos no se han replicado desde entonces
PARK6	PINK1	AR	Quinasa 1 putativa inducida por PTEN	EP de inicio temprano, progresión lenta
PARK7	DJ-1	AR	Desglucosa asociada al parkinsonismo	EP de inicio temprano, progresión lenta
PARK8	LRRK2	AD	Quinasa rica en repeticiones de leucina 2	EP clásica con demencia menos frecuente y progresión más lenta
PARK9	ATP13A2	AR	ATPasa 13A2 transportadora de cationes	Inicio temprano (adolescencia), parkinsonismo atípico con demencia, espasticidad y parálisis supranuclear (síndrome de <i>Kufor-Rakeb</i>).
PARK11	GIGYF2	AD	GRB10 que interactúa con la proteína GYF 2	EP clásica.
PARK13	HTRA2	AR	HtrA serina peptidasa 2	EP clásica.
PARK14	PLA2G6	AR	Fosfolipasa A2 calcio-independiente	Inicio temprano con características atípicas (distonía parkinsonista)
PARK15	FBX07	AR	Proteína de caja F7 (<i>F-box protein 7</i>)	Inicio temprano con características atípicas (síndrome pálido-piramidal)
PARK17	VPS35	AD	Proteína vacuolar asociada a proteína 35	EP clásica.
PARK18	EIF4G1	AD	Factor 4 gamma1 de iniciación de traducción eucariótica	EP clásica.
PARK19	DNAJC6	AR	Auxilina Hsp40	EP de inicio temprano, progresión lenta
PARK20	SYNJ1	AR	Sinaptojanina 1	Parkinsonismo con distonía y deterioro cognitivo
PARK21	DNAJC13	AD	Endocitosis mediada por receptor 8 (RME-8)	EP clásica.
PARK23	VPS13C	AR	Proteína vacuolar asociada a proteína 13C	EP de inicio temprano, progresión rápida

Fuente: Tomada y adaptada con fines académicos de Kouli A, et al. *Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis*. En: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications; 2018. p. 3-26. (42).

de la infección por ciertos microorganismos con el desarrollo de la EP, entre ellos los hongos del género *Malassezia*, la *Helicobacter pylori* y el virus de la hepatitis C. Esto aparentemente ocurre gracias a que se cumplan ciertas condiciones, por ejemplo, que el patógeno sea neurotrópico, que se genere una tormenta de citoquinas en el cerebro y por último que dicha tormenta condicione neuroinflamación crónica (12).

Neuropatología

Hoy en día se dispone de mucha evidencia científica alrededor de los síndromes parkinsonianos, más específicamente la enfermedad de Parkinson debido

a su incidencia. Al ser una gran cantidad de tipos y subtipos, se convierte en un reto el estudio de su fisiopatología, y como se describió anteriormente, sus causas son diversas más en las formas de inicio temprano que frecuentemente se relacionan a mutaciones genéticas.

Clásicamente, el mecanismo fisiopatológico de la EP y la mayoría de variantes parkinsonianas se basa en la degradación, disfunción y/o disminución de las neuronas dopaminérgicas presentes en la sustancia nigra pars compacta (SNpc), y acumulación de cuerpos de Lewy (CL), los cuales son estructuras que contienen cúmulos de proteínas como α -sinucleína y ubiquitina (13).

Dicho proceso de acumulación de depósitos se produce en seis estadios según la hipótesis descrita por Braak: 1) Inicia su afectación en las neuronas dopaminérgicas de la médula oblongada, el núcleo dorsal del vago y el bulbo olfatorio, 2) continúa con el compromiso del núcleo cerúleo, caudal del rafe y el núcleo gigantocelular, 3) posterior a ello llega hasta la SNpc para finalmente generar la alteración secuencial de 4) la corteza límbica, 5) las áreas corticales de asociación y por último 6) las cortezas motoras y sensoriales primarias (2). Se estima que alrededor del 50 a 70% de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc se han degradado para el momento en que se presentan los síntomas motores (6).

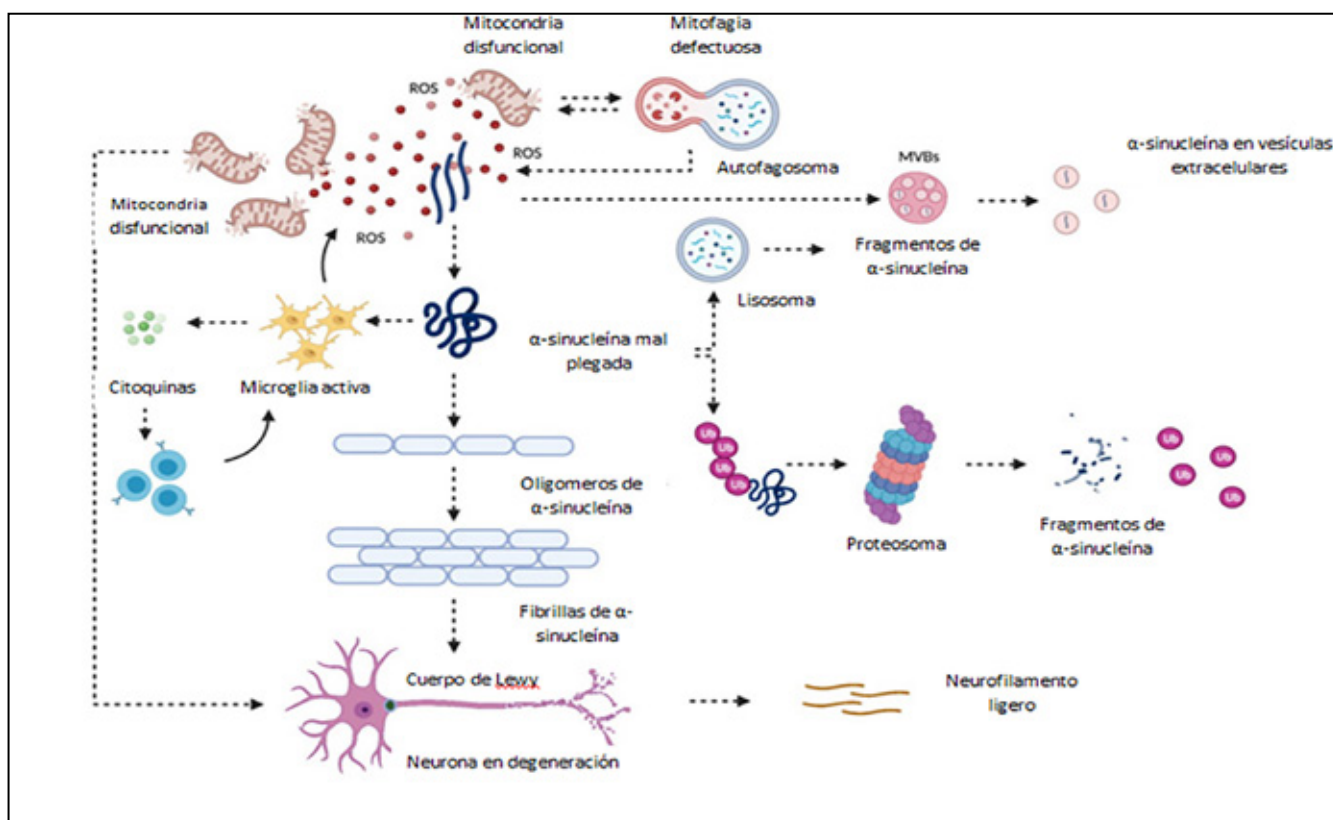
Independientemente de la etiología del parkinsonismo en cuestión, se han observado hallazgos sistemáticos a nivel molecular e histológico en estudio de tejidos postmortem, como la acumulación de α -sinucleína, disfunción mitocondrial, eliminación de proteínas por la activación de sistemas como ubiquitina-proteasoma y autofagia lisosomal, estrés oxidativo, entre otros los cuales para fines prácticos en la presente revisión, se describen en la figura 1 y figura 2. (7).

Características clínicas

La enfermedad de Parkinson, según los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido, se diagnostica ante la presencia de bradiquinesia (síntoma principal), asociada a temblor en reposo (4 - 6 Hz), rigidez muscular o inestabilidad postural (14). Sin embargo, en el caso de los demás síndromes parkinsonianos, la sintomatología no es tan típica debido a que estos criterios se combinan observándose en la mayoría de los casos la superposición de sus distintas presentaciones (9).

La evolución clínica de la EP y de los trastornos parkinsonianos en general, es heterogénea, lo que quiere decir que su inicio puede presentarse con síntomas motores (SM) y además con trastornos cognitivos o neuropsiquiátricos, los cuales se han denominado síntomas no motores (SNM) (9). En ese sentido, en el parkinsonismo juvenil se observan diversos SM que no son frecuentes en la EP o la EPIT, como lo son la distonía, la ataxia y la espasticidad, que varían su expresión de una mutación genética a otra, sin embargo, es común ver en éstos pacientes, manifestaciones no motoras como retraso en el neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje (lo más común), ansiedad, ataques de pánico, entre otros (5).

Figura 1: Representación esquemática de la contribución del control de calidad mitocondrial defectuoso y la disfunción mitocondrial a la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson.



Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de Kouli A, et al. *Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis*. En: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications; 2018. p. 3-26. (42)

El espectro de la presentación de la sintomatología de cada paciente varía, y esto se ha observado que depende de ciertos factores como la edad de inicio y, muy importante, de las mutaciones genéticas correlacionadas a cada caso. Algunos pacientes padecen una evolución más "benigna" al tener periodos sintomáticos intercalados, con mejoría de los mismos según la respuesta a las estrategias de tratamiento. Sin embargo, se observan pacientes en quienes la clínica es progresiva, agresiva y muy incapacitante, sin importar la terapia que se esté administrando (15).

En la actualidad, es cada vez mayor el estudio de los síntomas no motores, debido a que se ha visto que éstos impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes que los padecen, incluso en mayor medida que los síntomas motores (14) y más aún en los pacientes pediátricos, ya que el inicio de la enfermedad es más temprana con una expectativa de vida mayor.

Síntomas motores (SM)

Como se planteó anteriormente, existen cuatro

síntomas motores clásicos que se presentan en la EP y en todos los parkinsonismos descritos:

- **Bradicinesia:** Se refiere a la disminución de la velocidad para realizar movimientos voluntarios e involuntarios, además de la disminución progresiva de la amplitud de dichos movimientos, en especial en las acciones repetitivas (16).

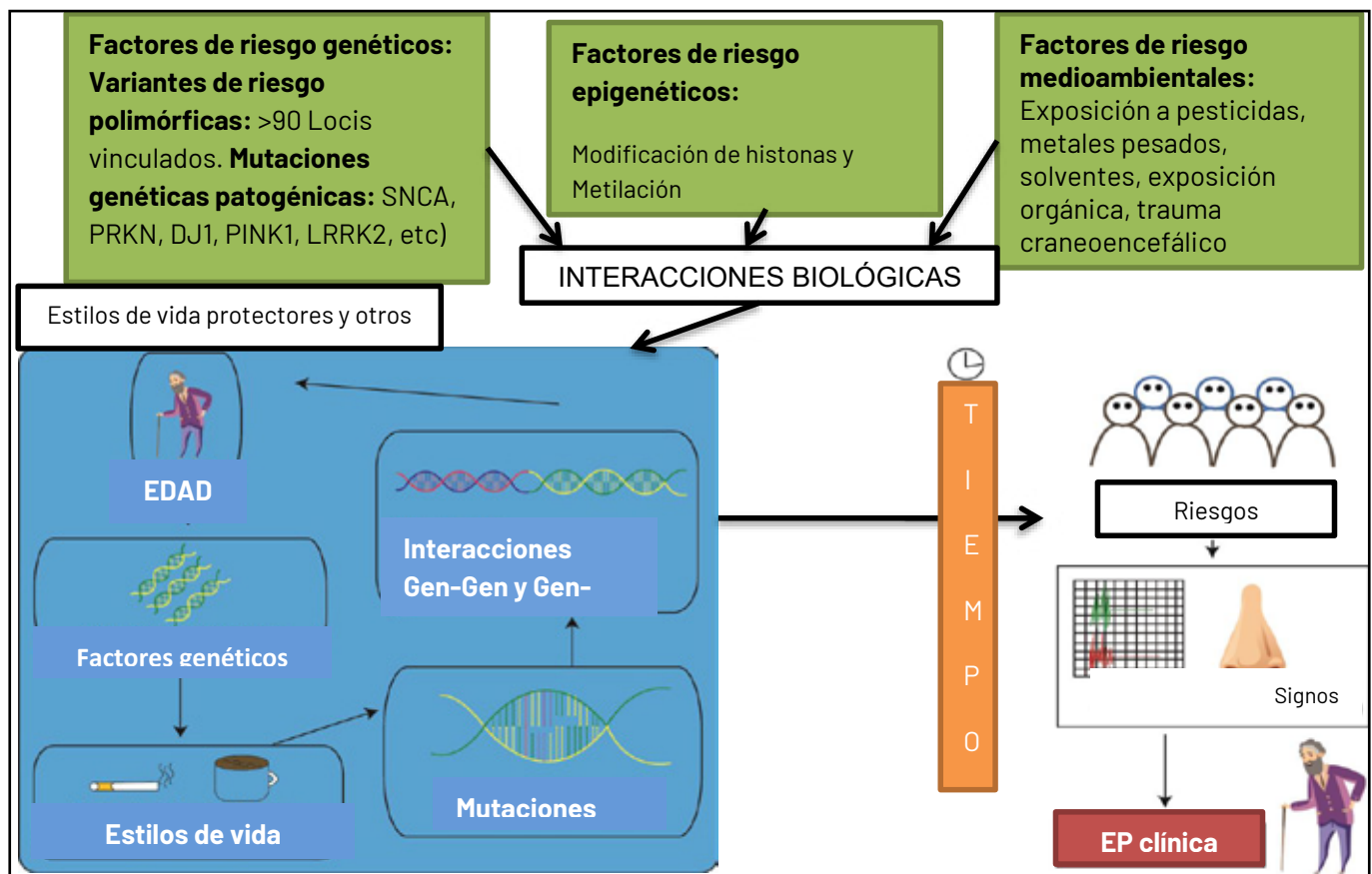
- **Rigidez:** Se define como la continua tensión y firmeza muscular que limita el desplazamiento de las articulaciones (14). Algunos describen esta rigidez como en "rueda dentada".

- **Temblor:** Es típico que aparezca en reposo, con frecuencia de 4-6 Hz. Aumenta con la concentración del paciente y desaparece con el sueño (14).

- **Trastornos posturales:** Aparece por la alteración en el tono de las extremidades inferiores y en la mayoría de los casos afecta la marcha.

Al ser "atípicos" los síndromes parkinsonianos distintos a la EP, es de esperarse que en ellos se desarrollen SM poco frecuentes. En los niños,

Figura 2: Etiologías de la enfermedad de Parkinson y parkinsonismos. Se observa la interacción entre los distintos factores que llevan al desarrollo de la EP y los parkinsonismo.



Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795-808. (7)

se ha observado que uno de los síntomas más prevalentes es la distonía (9). En 2013, la MSD definió distonía no sólo como síntoma, sino como aquel trastorno hiperquinético del movimiento, que produce contracciones musculares sostenidas o intermitentes que causan movimientos repetitivos y/o posturas anormales. Puede haber presencia de temblor asociado y, al igual que en adultos, se inicia o empeora con la acción voluntaria o sobreactivación muscular (17).

Es por lo anterior que, obedeciendo al solapamiento de trastornos del movimiento, el PJ es una de las enfermedades que producen distonía. A grandes rasgos, la mutación de distintos genes como DYT5a y b (GCH1 y TH), DYT3, DYT12 y DYT16, desarrollan distonías generalizadas, las cuales no son objetivo de ésta revisión. Sin embargo, las mutaciones autosómicas recesivas de PARKIN y DJ1, producen PJ con distonía como síntoma cardinal focalizado en los miembros inferiores, que como consecuencia condicionan alteraciones en la marcha del paciente (17).

Síntomas no motores (SNM)

Desde la descripción de enfermedad por primera vez, James Parkinson, mencionó también todos aquellos síntomas que no afectan el movimiento, conocidos como síntomas no motores (SNM). En su ensayo, definió la alteración del sueño, la micción, el tránsito intestinal y la memoria, como parte de las manifestaciones clínicas (15).

Estos síntomas se producen debido a la degeneración neuronal en diferentes sitios del sistema nervioso central, incluidas neuronas no dopaminérgicas y aunque se produce en estadios tardíos de la enfermedad, también se observan en presentaciones más tempranas como en el PJ. Es así, como se ha visto el compromiso en estructuras como el tronco cerebral, bulbo y núcleo olfatorio anterior, zonas neocorticales y límbicas, tálamo, núcleos diencefálicos y los sistemas simpático y parasimpático (15).

En la EP, el estudio de los SNM se ha convertido en pilar para su diagnóstico, debido a que se ha visto que éstos pueden aparecer incluso en las fases prodrómicas de la enfermedad, en muchos casos antecediendo la aparición de los SM (18).

Se ha propuesto organizar los SNM según el sistema alterado, en síntomas sensoriales, gastrointestinales, autonómicos y cognitivos (18). Entre los cuales se observan manifestaciones clínicas como trastornos del sueño, insomnio, alteración del patrón sueño vigilia. Síntomas gastrointestinales como constipación, disgeusia, ageusia, náuseas e incontinencia. Trastornos neuropsiquiátricos entre los cuales están

alucinaciones, delirio, ataques de pánico, ansiedad y depresión. Disfunciones autonómicas dadas por alteración de la micción, disfunción sexual, hipotensión ortostática, entre otras (19).

Curiosamente, la hipotensión ortostática se considera una de las manifestaciones cardiovasculares más importantes en la EP, con gran carga de morbimortalidad en pacientes ancianos. Se ha visto asociada a disminución de la inervación simpática cardíaca y de catecolaminas, así como alteración barorrefleja (20).

En contraste a lo anterior, en el PJ no son tan característicos los síntomas no motores esencialmente los cognitivos. Estas alteraciones se han visto relacionadas a los fenotipos atípicos más comunes, involucrados en las mutaciones de PLA2G6 y ATP13A2 en casi el 84% de los pacientes (21). Sin embargo, en las mutaciones de PINK1 (PARK6) y DJ1 (PARK7), no se presentan anomalías cognitivas. Incluso, la presencia de demencia en paciente con mutaciones de Parkin (PARK2), es excepcional aún en los casos de larga evolución de la enfermedad (21).

Por otro lado, los síntomas neuropsiquiátricos si están presentes en las formas de inicio temprano del parkinsonismo, y es de resaltar que al igual que en ciertos casos de EP en adultos, en el PJ se observa el desarrollo de psicosis y alucinaciones como manifestaciones predecesoras a los SM (21). Otros síntomas neuropsiquiátricos observados en el PJ son la ansiedad y depresión, siendo más prevalentes en la adolescencia (21) y el retardo mental, el cual se observa en fenotipos motores graves de la enfermedad.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la EP y las variantes parkinsonianas se basa en la anamnesis, debido a que el pilar diagnóstico son sus manifestaciones clínicas. La Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS) estableció criterios diagnósticos, que a pesar de su énfasis en la EP, sirven para el abordaje clínico de los demás síndromes parkinsonianos. En ellos, la bradicinesia como síntoma cardinal, la rigidez y/o el temblor en reposo (4 - 5 HZ), conforman los criterios que todo síndrome parkinsoniano debe cumplir.

Los criterios de parkinsonismo, sumados a las características típicas de cada mutación y sus finas diferencias ya mencionadas anteriormente, son las que llevarán al clínico a la sospecha de uno u otro parkinsonismo juvenil.

Biomarcadores

A pesar de ser el pilar diagnóstico, las manifestaciones clínicas tienden a aparecer cuando se ha producido la degradación de hasta el 70% de las neuronas dopaminérgicas, lo que genera dificultad a la hora de iniciar el tratamiento oportuno para los pacientes y limita la mejora en la calidad de vida de los mismos (23). Es por lo anterior, que hoy en día se ha llevado a cabo un gran esfuerzo por la detección de biomarcadores químicos, que puedan orientar al diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad, cuando apenas se están presentando síntomas prodrómicos que anteceden a los SM (24).

α -Sinucleína (α -syn)

Es ampliamente conocido que los cuerpos de Lewy que se forman en la EP y algunos parkinsonismos, están conformados por la acumulación de α -Sinucleína, por lo que es de esperarse que esta molécula es una de las más estudiadas como biomarcador diagnóstico en las patologías en cuestión.

La α -Sinucleína total, actualmente, es el biomarcador mayormente estudiado y se ha detectado en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que padecen de EP y parkinsonismos en los que tienen como fisiopatología la formación de cuerpos de Lewy (24). Se han descrito además, diferentes tipos de α -syn, como la oligomérica y la fosforilada, además de su detección en el suero y plasma de los pacientes que padecen la enfermedad, sin embargo no son muy específicos, por lo que aún se requieren mayores estudios al respecto (24).

Los análisis de la α -syn total han determinado una sensibilidad de 72% y especificidad de 65%, por lo que se considera un estudio paraclínico prometedor en el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo en la mayoría de los casos de inicio temprano, no se ha visto su presencia en el estudio del LCR (24).

Vesículas extracelulares

En condiciones normales, todo tipo de neuronas disponen de vesículas extracelulares como mecanismo para realizar el transporte de diferentes moléculas. En éste sentido, el mecanismo fisiopatológico por el cual las proteínas mal plegadas de la α -syn se esparcen por el SNC en la EP, es mediante dicho mecanismo de transporte neuronal. Es por lo anterior que se ha basado el estudio diagnóstico y pronóstico de la enfermedad mediante la detección de las vesículas extracelulares en diferentes fluidos corporales (25).

Estos exosomas con acúmulos de α -syn, también se han cuantificado especialmente en sangre y

orina, como método diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. A pesar de ello, el rendimiento diagnóstico no es el mejor, con sensibilidad de 70,1% y especificidad de 52.9% (24,25), limitando su uso en la práctica clínica debido a gran margen de falsos negativos y a que su utilidad se restringe a las patologías con cuerpos de Lewy.

MicroARN

Los MicroARN son moléculas de ARN, pequeñas y no codificantes, que se encargan de regular la expresión génica post-transcripcional. Actúan mediante silenciamiento o degradación de ARNm, y son importantes para la diferenciación y proliferación celular, así como también para los procesos de apoptosis. Es de gran utilidad el estudio de este biomarcador en el diagnóstico de enfermedades parkinsonianas, ya que se han visto implicados ciertos microARN que se encuentran elevados en sangre, como hsa-miR-221-3p, hsa-miR-214-3p y hsa-miR-29c-3p en la regulación de los genes implicados en parkinsonismo con esta etiología (24).

Secuenciación génica

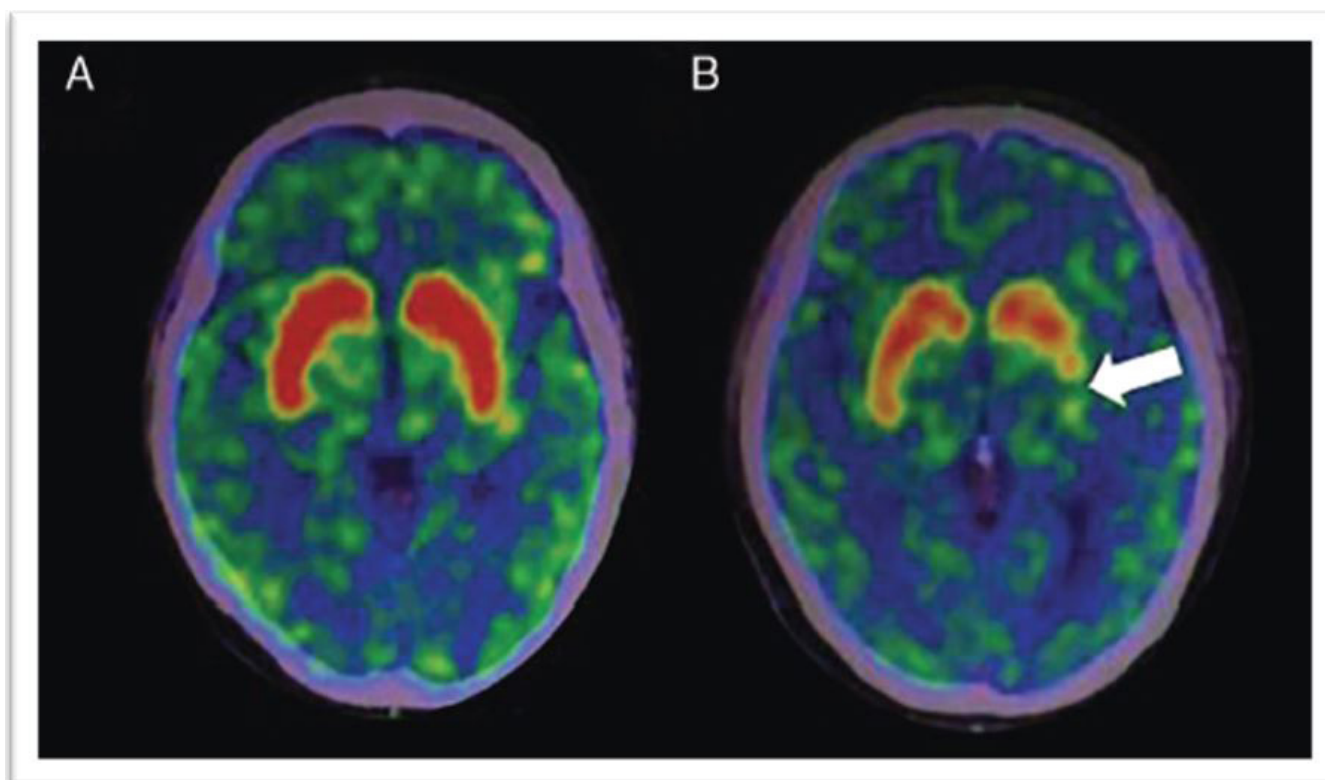
Debido a la gran prevalencia de las mutaciones genéticas en pacientes jóvenes que desarrollan parkinsonismos, ha tomado relevancia el uso de test genéticos para la secuenciación génica y determinar la etiología genética de cada caso con el fin de dirigir terapias específicas (26). Entre los test genéticos mayormente utilizados en los últimos años, se encuentra la secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing* [NGS]), que es aquel grupo de tecnologías que se encargan de secuenciar gran cantidad de segmentos de ADN en poco tiempo (27).

Es de gran importancia el uso de test genéticos para determinar las mutaciones en cada caso en particular y así realizar la terapia dirigida. A pesar que es un tema que se encuentra aún en estudio, se han obtenidos resultados prometedores que dan una luz de esperanza a futuro los cuales se ampliarán más adelante en las opciones de tratamiento (26).

Diagnóstico por imágenes

Los estudios imagenológicos en los síndromes parkinsonianos, representan un apoyo en el diagnóstico, ya que como se mencionó anteriormente, el diagnóstico se basa en los criterios clínicos otorgados por la MSD. A pesar de ello, son de gran utilidad a la hora de descartar otros diagnósticos diferenciales y orientar la impresión diagnóstica del clínico, sobre todo en los casos más atípicos. Los siguientes son algunas de las herramientas diagnósticas por imágenes de las cuales se dispone

Figura 3: Imagen de PET 11C-CFT de personas normales (A) y pacientes con EP. (B) Luego de la ingesta de transportador de dopamina, disminuyó significativamente en el putamen posterior en el lado opuesto al inicio de la EP (flecha blanca). 11C-CFT: 2bcarbometoxi-3b-(4-fluorofenil)-[N-11C-metil] tropano.



Fuente: Tomada y adaptada con fines académicos de Yao N-T, Zheng Q, Xu Z-Q, Yin J-H, Lu L-G, Zuo Q, et al. *Positron emission computed tomography/single photon emission computed tomography in Parkinson disease*. Chin Med J (Engl). 2020;133(12):1448-55. (30).

en la actualidad.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RMN es de los estudios mayormente utilizados en el enfoque de las enfermedades neurodegenerativas debido a la disponibilidad con respecto a las demás imágenes, y aunque se ha visto que no es de gran utilidad para el diagnóstico en la EP, ha demostrado ser esencial para descartar otros parkinsonismos atípicos y aquellos secundarios a otras etiologías como las de origen vascular, intoxicación, etc. Esto gracias a las nuevas propiedades de los equipos de RMN, como las secuencias potenciadas en difusión que logran visibilizar, por ejemplo, hipointensidades putaminales en la atrofia multisistémica tipo Parkinson (28).

Tomografía por emisión de positrón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET)

La medicina nuclear ha sido un gran aporte para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas hoy en día. Esto se ha ve reflejado en el estudio de la EP y los parkinsonismos juveniles, mediante la tomografía computadorizada por emisión de

fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), las cuales utilizan radioligandos para evaluar las vías dopaminérgicas en las áreas nigroestriatales, teniendo una alta especificidad para su diagnóstico al punto de considerarse criterio de exclusión absoluto cuando obtenemos un resultado normal (29,30). Entre los radioligandos más utilizados se encuentran el 123I-loflupano o 123I-FP-CIT que ofrece una imagen asimétrica en los núcleos basales, por pérdida progresiva del putamen con preservación de los núcleos caudados en pacientes con degeneración neuronal dopaminérgica (31).

Ecografía transcraneal

Otro estudio útil, aunque menos utilizado en la práctica clínica actual, es la ecografía transcraneal, que en éstos pacientes se observa la presencia característica de hiperecogenicidad en la sustancia negra mesencefálica. Es de utilidad en parkinsonismos atípicos, sin embargo por su poca disponibilidad y al ser operador-dependiente, no se realiza de rutina (28).

Tratamiento

Gracias al avance de la tecnología farmacéutica,

la biomedicina, la neurocirugía e incluso la terapia génica, hoy en día se cuenta con una gran variedad de opciones terapéuticas para el tratamiento de la EP y los parkinsonismos en general. Las estrategias actuales se basan en el mecanismo fisiopatológico del parkinsonismo, teniendo como objetivo suplir el déficit dopaminérgico de los pacientes ya sea mediante precursores de la dopamina (Levodopa) o imitadores de dopamina (agonistas dopaminérgicos).

Sin embargo se han descritos distintas vías de acción para el tratamiento tanto de síntomas motores como no motores, alternativas cada vez más útiles en abordaje de los parkinsonismos tales como betabloqueadores, anticolinérgicos, amantadina, entre otros (2). Es importante no sólo apuntar al manejo y paliación de los síntomas, sino también a la prevención de la enfermedad para la mejora de la calidad de vida.

Para la selección más adecuada del tratamiento a administrar, se deben de tener en cuenta ciertos factores como los síntomas, la severidad de los mismos, del grupo etario al cual va dirigida la terapia y de la indicación. Es así, que en aquellos pacientes que presentan síntomas motores leves, es conveniente iniciar con medicamentos del grupo de inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (I-MAOB), como la selegilina y rasagilina, los cuales presentan menos efectos adversos (32).

Por otro lado, en aquellos pacientes con compromiso mayor y sintomatología motora marcada, sobre todo en etapas tardías de la enfermedad, es de elección el inicio de la terapia clásica con levodopa o agonistas dopaminérgicos. En contraste, pacientes con inicio temprano de la enfermedad y PJ, no se recomienda inicialmente el uso de levodopa, debido al alto riesgo de disquinesias inducidas por levodopa (32).

A continuación, se desarrollan las estrategias de tratamiento tanto tradicionales como la levodopa y los agonistas dopaminérgicos, así como también el avance en la cirugía y la terapia génica.

Tratamiento farmacológico

Levodopa

Este medicamento se considera al día de hoy el *gold standar* del tratamiento de los síntomas parkinsonianos (33). La dopamina, al no cruzar la barrera hematoencefálica, no es la molécula adecuada para tratamiento como suplencia. Contrariamente, la levodopa es un aminoácido precursor de la dopamina, que al administrarse por vía oral, logra llegar hasta el sistema nervioso central. Esto se produce en menor medida, ya que se metaboliza rápidamente mediante la acción de

la dopa-decarboxilasa periférica, que estimula el centro del vómito en el bulbo raquídeo, generando el efecto adverso más frecuente (náuseas y vómito), por lo que se requiere su administración con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa (carbidopa) (34).

Está indicada cuando se presentan síntomas motores marcados, presentando una adecuada respuesta a su administración. La presentación en asocio con inhibidores de la dopa-decarboxilasa, no se recomiendan como monoterapia por el alto riesgo de desarrollo de disquinesias (34).

En pacientes que presentan parkinsonismo juvenil o formas de parkinsonismo en edades más tempranas, la levodopa se debe limitar a aquellos con síntomas motores que impidan la realización de las actividades diarias o que deterioren su calidad de vida, ya que a pesar de mejorar en gran medida la sintomatología, presentan mayor riesgo de desarrollo de disquinesias (33). Por otro lado, a pesar de estar indicados en pacientes jóvenes otro tipo de medicamentos como los I-MAOB, los anticolinérgicos o betabloqueantes, éstos no disminuyen la progresión de la enfermedad, requiriendo tarde que temprano el inicio de terapia con levodopa en etapas más avanzadas (33).

Entre otros efectos adversos, se encuentran la hipotensión, confusión y psicosis, los cuales se pueden evitar mediante la administración y aumento gradual de las dosis (15).

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas de receptores de dopamina, se han convertido en otro de los pilares del manejo de la EP, el PJ y demás síndromes parkinsonianos. En el cerebro existen cinco receptores dopaminérgicos numerados de D_1 a D_5 y agrupados en receptores tipo D_1 , que incluyen a D_1 y D_5 , y los receptores tipo D_2 que incluyen a D_2 , D_3 y D_4 . La diferencia entre ellos radica en que los tipo D_1 realizan estimulación de la adenil ciclasa y los tipo D_2 inhiben la acción de la misma (35). Estos últimos son los agentes dopaminérgicos más utilizados al día de hoy y se encargan de estimular directamente a los receptores a nivel estriatal (15).

Entre las presentaciones más usadas hoy en día, se encuentran los dopaminérgicos tipo no ergóticos, el más usado: el pramipexol. Es un agonista de los receptores D_2/D_3 y se encarga al igual que la mayoría de su grupo, de aumentar la disponibilidad de dopamina en las áreas frontales (15). Su uso asociado a levodopa ha demostrado menor probabilidad de disquinesias secundarias, por el contrario retrasan las complicaciones motoras asociadas, debido al requerimiento de inicio de levodopa hasta fases más tardías (15).

Tabla 2. Esquemas de tratamiento según la ociedad de trastornos del movimiento. COMT: catecol-O-metil-transferasa; ER: liberación prolongada, FCR: flexor radial del carpo; FCU: flexor cubital del carpo; MAO-B: monoaminoxidasa tipo B.

Tratamiento, implicaciones clínicas y conclusiones de eficacia					
Clase	Medicamento	Dosis diaria	Posibles efectos secundarios	Monoterapia sintomática	Terapia conjunta sintomática
Agonistas dopaminérgicos	Pramipexol	0.125 - 4.5 mg	Somnolencia, náuseas, vómitos, mareos, edema en piernas	Eficaz; clínicamente útil	Eficaz; clínicamente útil
	Pramipexol (ER)	0.375 - 4.5 mg			
	Ropirinol	0.25-12 mg	Somnolencia, náuseas, vómitos, molestias abdominales, mareos, edema en piernas	Probablemente eficaz; posible utilidad clínica	Eficaz; clínicamente útil
	Ropirinol (ER)	2 - 24 mg			
	Rotigotina (parche)	2 - 8 mg	Reacciones en el lugar de aplicación del parche (hinchazón enrojecimiento o picor), edema en piernas, mareos, somnolencia	Eficaz; clínicamente útil	Eficaz; clínicamente útil
	Apomorfina sublingual 10 - 100 mg/día	3 - 30 mg intermitente 16 - 72 mg continuo	Somnolencia, mareos, aturdimiento, náuseas, diaforesis		
Levodopa / Carbidopa	Formulación estándar de levodopa	300 - 1000 mg	Discinesias, náuseas, dolor torácico, alteraciones cardíacas, vómito, boca seca	Eficaz; clínicamente útil	
	Levodopa (ER)	855 - 2205 mg	Discinesias, mareos, náuseas, vómitos, insomnio, cefalea, diaforesis, salivación.	Eficaz; clínicamente útil	
	Levodopa gel infusión intestinal	600 - 1800 mg	Mareos, náuseas, vómitos, dificultad para dormir, cefalea		
	Polvo para inhalación de levodopa	42 - 84 mg	Náuseas, cefalea, tos, discinesia	Eficaz; clínicamente útil	
Inhibidores de la COMT	Entacapona	600 - 1600 mg	Discinesias, mareos, vómitos, diarrea, alucinaciones, somnolencia, boca seca, dolor abdominal, orina color naranja		No eficaz; clínicamente no útil
	Tolcapona	300 - 600 mg	Discinesias, mareos, náuseas, vómito, diarrea, alucinaciones, somnolencia, orina color naranja		No eficaz; clínicamente no útil
Inhibidores de la MAO-B	Rasagilina	1mg	Mareos, somnolencia, pirosis, náuseas	Eficaz; clínicamente útil	Eficaz; posible utilidad clínica
	Selegilina	5 mg	Mareos, somnolencia, náuseas, pérdida de peso	Eficaz; clínicamente útil	Eficaz; posible utilidad clínica
Otros	Amantadina	100 - 300 mg	Mareos, alucinaciones, náuseas, confusión, mioclonías, piel moteada, edema en las piernas	Probablemente eficaz; posible utilidad clínica	Probablemente eficaz; posible utilidad clínica
	Amantadina (ER)	68.5 - 274 mg			
	Osmolex (ER)	129 - 258 mg	Boca seca, estreñimiento, retención urinaria, pérdida del cabello, potenciales exacerbaciones de falla cardíaca		
	Trihexyphenidyl	2 - 8 mg	Deterioro cognitivo, boca seca, visión borrosa, retención urinaria	Eficaz para el temblor en reposo	
	Toxina botulínica tipo A	10 - 100 U inyectado en FCR, FCU	Debilidad transitoria de la mano	Eficaz para el temblor de reposo y de acción	

Fuente: Tomada y adaptada con fines académicos Jankovic J, Tan EK. *Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795-808. (7)

Los efectos adversos los comparte junto con la levodopa, entre los que están las náuseas, vómitos, confusión, psicosis, así como aquellos menos frecuentes como edemas, aumento de peso y trastornos comportamentales (15).

Inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (I-MAOB)

La monoaminoxidasa tipo B es la enzima que se encarga de la degradación de la dopamina postsináptica. Debido a su estrecha relación con la fisiopatología de los trastornos parkinsonianos, es uno de los nuevos objetivos en el tratamiento no sólo sintomático motor, sino también en modelos preclínicos de la enfermedad (35). Al inhibir la acción de la MAOB, se aumenta la disponibilidad de la dopamina, mejorando no sólo síntomas motores típicos de la enfermedad, sino que además influye en los síntomas neuropsiquiátricos como la ansiedad y la depresión (35).

Este grupo de medicamentos ha demostrado mayor utilidad en pacientes más jóvenes y que presentan síntomas más leves, población en cuestión de la presente revisión, y permiten diferir el inicio de terapias más agresivas que aumenten los efectos adversos de dichos pacientes (32).

Se disponen de diferentes fármacos en este grupo de medicamentos, como la selegilina, rasagilina y safinamida, siendo los primeros dos inhibidores irreversibles, y el último reversible sin interferir en el metabolismo de otros neurotransmisores metabolizados por dicha enzima (noradrenalina, adrenalina y serotonina) (15).

Otros fármacos

Como se mencionó anteriormente, existen otras vías por las cuales se manejan tanto los SM como los SNM, entre ellos tenemos la amantadina la cual ha probado su eficacia a la hora del control de SM. A pesar de que su uso es mayor en pacientes mayores, se ha visto utilidad en las presentaciones tempranas en pacientes jóvenes (15). Por otro lado, los medicamentos anticolinérgicos han caído en desuso por la cantidad de efectos adversos que producen. Sin embargo, es de resaltar el beneficio que provee a los pacientes con PJ en los cuales predomina el temblor en reposo y en quienes no se presenta deterioro cognitivo (15). En la tabla 2 se describen los fármacos más utilizados para el tratamiento de los parkinsonismos.

Tratamiento quirúrgico

Si bien es cierto que la terapia farmacológica hoy en día es el tratamiento de elección en los parkinsonismos, aumentando la disponibilidad de

la dopamina o su suplencia, en muchos pacientes con el paso de los años, el tratamiento se ve limitado debido a las complicaciones y efectos adversos generados por dichas terapias, como por ejemplo la disquinesia. Es por ello, que se han desarrollado técnicas quirúrgicas que tienen como objetivo o reducir los síntomas motores mediante la estimulación cerebral profunda (ECP) o dispositivos que generan infusión continua de sustancias dopaminérgicas (36).

Estimulación cerebral profunda (ECP)

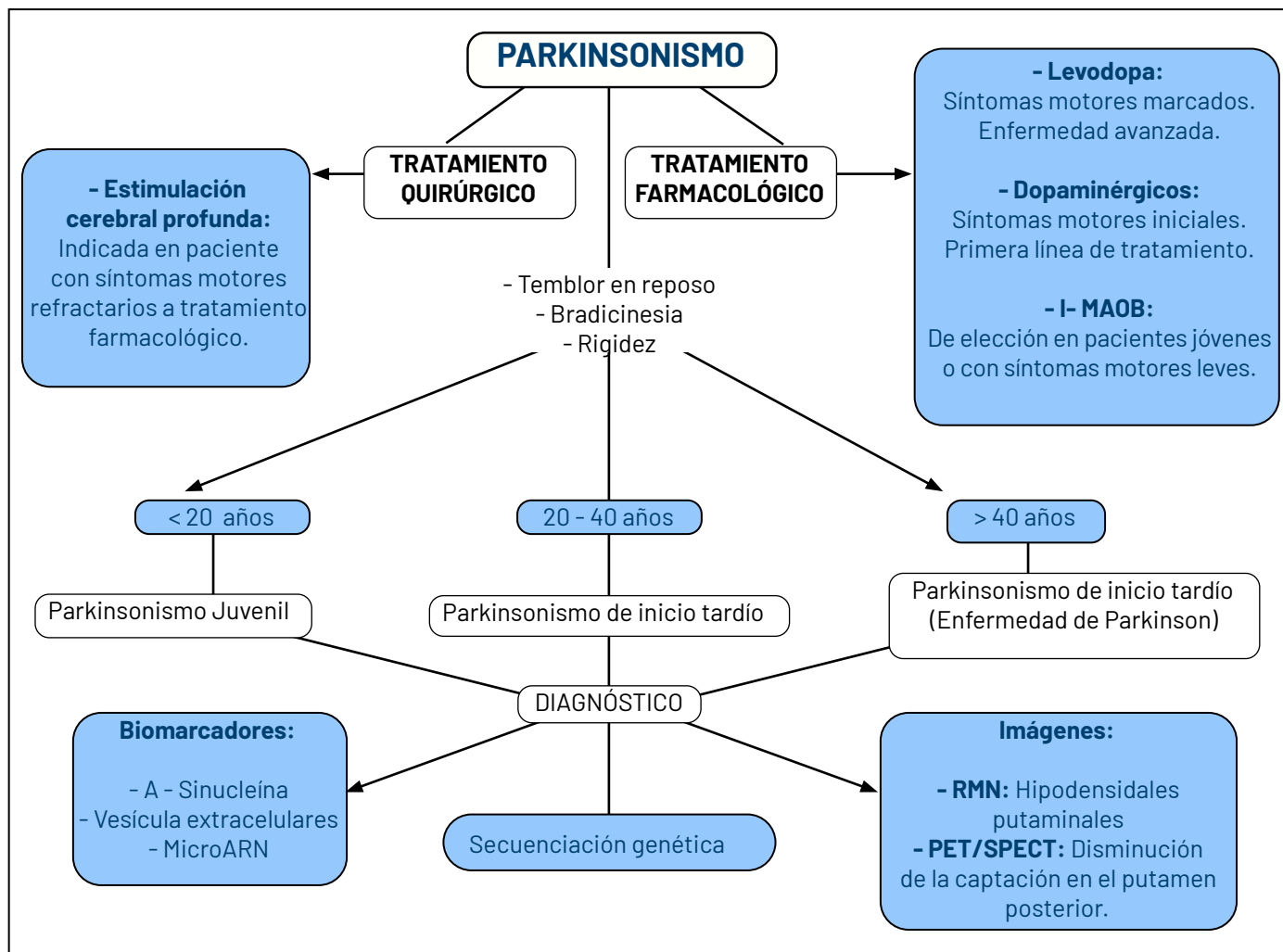
La ECP se trata de la estimulación de algunas redes neuronales como el núcleo subtalámico (NST) o en el globo pálido interno (GPi), mediante el implante de electrodos en dichas localizaciones y su subsecuente estimulación eléctrica con generador de pulso o neuroestimulador, el cual se coloca en el tejido subcutáneo del tórax anterior (36, 15). Actualmente se considera el segundo gran hito en el tratamiento de la EP y los trastornos del movimiento en general y su creación trae consigo una luz de esperanza al manejo de los pacientes más jóvenes con mayor expectativa de vida (36).

Esta estrategia de tratamiento está indicada en pacientes quienes han presentado refractariedad en el tratamiento farmacológico o aquellos en quienes está contraindicado el mismo debido al desarrollo de efectos adversos. Por otro lado, no se ha determinado la edad ideal para la realización de dichos procedimientos, sin embargo según estudios recientes, se ha determinado mejores resultados en cuanto al control de SM en paciente más jóvenes que en aquellos mayores de 70 años, a pesar de que ha sido variable la mejora en la calidad de vida de estos pacientes (36).

Las complicaciones asociadas a la ECP, se relacionan al procedimiento quirúrgico en sí, como hemorragias intraparenquimatosas cerebrales, con una incidencia de entre 0.5% y 3.3% (6), así como su alta probabilidad de secuelas neurológicas derivadas al sangrado. Las infecciones se han reportado hasta en 2.2% a 4.5% de los casos, desde infección del electrodo implantado, hasta infecciones del sitio de inserción del neuroestimulador, lo cual es común en paciente con piel delgada y pacientes mayores (37). Este tipo de complicaciones la mayoría de las veces requieren de la remoción del dispositivo y antibioticoterapia por varias semanas antes de realizar nuevo implante (37).

Otras complicaciones menores observadas en la ECP, son la disfunción de uno de los cuatro electrodos, que excepcionalmente requieren cambio, debido a la posibilidad de reprogramación por medio del neuroestimulador (37).

Figura 4: Algoritmo de abordaje de paciente con parkinsonismo.



Fuente: Elaborada por los autores para fines académicos de este estudio.

Terapia genética

Desde los años 70's, se viene desarrollando la terapia genética como una opción interesante para el tratamiento y la prevención de los parkinsonismos que son resultado de mutaciones genéticas, como es el caso del PJ. Más que el reemplazo de ADN bueno por ADN malo, la terapia genética se encarga de la introducción de genes terapéuticos que se encargan de silenciar, reemplazar y corregir las fallas genéticas en cada caso (38).

Esta estrategia terapéutica se realiza mediante la creación de vector virales no replicantes de varios serotipos de virus adenoasociados (AAV), los cuales son virus de cadena de ADN sencilla que requiere coinfección por ciertos adenovirus, que en condiciones ideales y en ausencia del virus, pueden integrar su material genético en la célula hospedadora y replicarlo, siendo ésta la característica útil en el manejo genético de los parkinsonismos monogénicos (38).

Ya que es un tratamiento relativamente nuevo, se encuentra aún en estudio y hasta el momento son pocos los ensayos en pacientes humanos. La mayoría de ensayos se han realizado en modelos murinos (roedores) con un éxito prometedor (38).

Fisioterapia y rehabilitación

Es de suma importancia la fisioterapia como manejo en paralelo con las estrategias farmacológicas, no farmacológicas y quirúrgicas en los pacientes con síntomas parkinsonianos cardinales. Se ha visto un gran beneficio a corto plazo, del tratamiento fisioterápico a corto plazo en períodos de 3 meses, en la marcha, el equilibrio y la movilidad de los pacientes a quienes se les realiza fisioterapia (39).

Las estrategias que abarcan el reacondicionamiento físico, se encuentran la fisioterapia convencional, encaminada a la reeducación de la marcha, estiramientos, mecanoterapia, todos con el objetivo de mejorar

la velocidad de la marcha (39). Otras estrategias son los ejercicios de resistencia progresivos, entrenamiento del movimiento mediante *feedback* con claves externas, incluso la práctica de *Tai Chi* y la danza ofrecen beneficios en la movilidad, la función motora y el equilibrio (39).

La indicación de terapia física en éstos pacientes debe estar presente en el clínico en igual importancia al tratamiento farmacológico, y a su vez se debe ajustar a las necesidades del paciente, al grupo etario y síntomas motores predominantes. Es importante resaltar que gracias a las tecnologías actuales, y en contexto de la pandemia actual, se puede hacer uso de la telemedicina y la teleterapia para llevar a cabo estas opciones de tratamiento (40, 41).

Conclusiones

Los trastornos del movimiento en la población infantil y adolescente, al ser poco frecuente, se han convertido en un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico. El parkinsonismo juvenil, en particular, es una condición que aún se encuentra en estudio y aún no se dispone de gran cantidad de información acerca del tema, sin embargo es sumamente importante tenerla presente a la hora de enfrentarnos a sintomatología parkinsoniana en estos grupos etarios, así como también las diferentes estrategias de tratamiento, con el fin de mejorar la calidad de vida de este grupo poblacional.

Al ser de inicio temprano y con poca afectación cognitiva pero sí motora, en pacientes con gran expectativa de vida, es importante seleccionar de manera adecuada la terapia para evitar efectos adversos a largo plazo, empeoramiento del detrimento dopaminérgico y ofrecer la mejor calidad de vida que estos pacientes merecen.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas. Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Leuzzi V, Nardecchia F, Pons R, Galosi S. Parkinsonism in children: Clinical classification and etiological spectrum. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2021; 82:150-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.002>
2. Vallejo Zambrano CR, Jiménez Jiménez RA, Morán Rodríguez VE, Gómez Chumo ME, Del Valle Pilay MB, Palma Moreno NJ. Síndrome de Parkinson: Revisión bibliográfica y actualización. Anál comport las líneas crédito través corp financ nac su aporte al desarro las PYMES Guayaquil 2011-2015 [Internet]. 2020;4(4):270-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26820/recimundo/4.4>. octubre.2020.270-281
3. Del Rey NL-G, Quiroga-Varela A, Garbayo E, Carballo-Carbajal I, Fernández-Santiago R, Monje MHG, et al. Advances in Parkinson's disease: 200 years later. *Front Neuroanat* [Internet]. 2018; 12:113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnana.2018.00113>
4. Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2019; 67:74-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.025>
5. Anwar A, Saleem S, Akhtar A, Ashraf S, Ahmed MF. Juvenile Parkinson disease. *Cureus* [Internet]. 2019;11(8):e5409. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.5409>
6. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2020;36(1):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
7. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020;91(8):795-808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
8. Hong S, Lee S, Cho S-R. Juvenile parkinsonism with PARK2 gene mutation misdiagnosed as dopa-responsive dystonia: A case report. *Brain neurorehabilit* [Internet]. 2020;13(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12786/bn.2020.13.e14>
9. Zhang P-L, Chen Y, Zhang C-H, Wang Y-X, Fernandez-Funez P. Genetics of Parkinson's disease and related disorders. *J Med Genet* [Internet]. 2018;55(2):73-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105047>
10. Li J-Y, Li N-N, Wang L, Peng J-X, Duan L-R, Chen C-L, et al. A compound heterozygous PINK1-associated

- juvenile Parkinson's disease with pregnancy in Chinese. *J Neurol* [Internet]. 2021;268(6):2223-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10405-z>
11. Riboldi GM, Frattini E, Monfrini E, Frucht SJ, Di Fonzo A. A practical approach to early-onset parkinsonism. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2022;12(1):1-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-212815>
 12. Fernández-Espejo E. Microorganisms that are related with increased risk for Parkinson's disease. *Neurol (Engl Ed)* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.08.020>
 13. Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: A review. *Neurol India* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 10];66(Supplement):S26-35. Available from: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2018/66/7/26/226451>
 14. Anali C-A, Ángel A-H. Prevalencia de síntomas no motores en pacientes con enfermedad de parkinson: una revision. *Revista Médica Panacea* [Internet]. 2019;7(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35563/rmp.v7i3.23>
 15. Carrillo García F. Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos. *Medicine* [Internet]. 2019;12(73):4273-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2019.03.002>
 16. Saavedra Moreno JS, Millán PA, Buriticá Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta neurol colomb* [Internet]. 2019;35(3 supl. 1):2-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.22379/24224022244>
 17. Ospina-García N, et al. Etiología, fenomenología, clasificación y tratamiento de la distonía. *Rev Mex Neurocienc* [Internet]. 2018;19(4):94-107. Available from: <http://dx.doi.org/10.31190/rmn.2018.19.4.94.107>
 18. Urquiza Rodríguez EI, Molina Campoverde S del C, Aguirre Molina MJ, Triviño Sánchez JS. Enfermedad de Parkinson, su asociación con los síntomas no motores. *RECIAMUC* [Internet]. 2020;4(1):15-28. Available from: [http://dx.doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(1\).enero.2020.15-28](http://dx.doi.org/10.26820/reciamuc/4.(1).enero.2020.15-28)
 19. Marín DS, Carmona H, Ibarra M, Gámez M, et al. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Univ Ind Santander Salud* [Internet]. 2018;50(1):79-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>
 20. Henao Piedrahita N, Pérez Correa S, Vásquez Builes S, Díaz Silva GA. Manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad de Parkinson: revisión de la literatura. *Acta neurol colomb* [Internet]. 2021;37(2):91-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.22379/24224022374>
 21. Morales-Briceño H, Mohammad SS, Post B, Fois AF, Dale RC, Tchan M, et al. Clinical and neuroimaging phenotypes of genetic parkinsonism from infancy to adolescence. *Brain* [Internet]. 2020;143(3):751-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awz345>
 22. Chaves Morales KP, Padilla Elizondo DS, Vargas Fernández R. Enfermedad de Parkinson. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2022;7(2):e758. Available from: <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v7i2.758>
 23. Costa MFBNA da, Reisdorfer E, Kempfer SS, Fernandes GCM, Porporatti AL, Canto GDL. Diagnostic validity of biomarkers in Parkinson's Disease: systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018;71(6):3074-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0822>
 24. Li T, Le W. Biomarkers for Parkinson's disease: How good are they? *Neurosci Bull* [Internet]. 2020;36(2):183-94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-019-00433-1>
 25. Upadhy R, Shetty AK. Extracellular vesicles for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. *Aging Dis* [Internet]. 2021;12(6):1438-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2021.0516>
 26. Rojas Castillo JC, Ruiz AM, Moreno López CL, Silva Soler MA, Páez Gutiérrez CC. Parkinson genético: Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Acta neurol colomb* [Internet]. 2021;37(3):133-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.22379/24224022379>
 27. Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Gómez AM, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Univ Médica* [Internet]. 2020;61(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.11144/javeriana.umed61-2.sngs>
 28. Carrillo García F. Protocolo diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. *Medicine* [Internet]. 2019;12(73):4313-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2019.03.006>
 29. Kerstens VS, Varrone A. Dopamine transporter imaging in neurodegenerative movement disorders: PET vs. SPECT. *Clin Transl Imaging* [Internet]. 2020;8(5):349-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40336-020-00386-w>
 30. Yao N-T, Zheng Q, Xu Z-Q, Yin J-H, Lu L-G, Zuo Q, et al. Positron emission computed tomography/single photon emission computed tomography in Parkinson disease. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020;133(12):1448-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000836>
 31. Jiang L, Wang X, Li P, Feng Z, Shi X, Shao H. Efficacy of 11C-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl) tropane positron emission tomography combined with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of early Parkinson disease: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine* (Baltimore) [Internet]. 2020;99(51):e23395. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023395>
 32. Rozo-Moreno, M. K., Celis-Torres, Y. L., & Becerra-Hernández, L. (2021). Alternativas terapéuticas para la enfermedad del Parkinson. *Salutem Scientia Spiritus*, 7
 33. Zesiewicz TA. Parkinson disease. *Continuum (Minneapolis)* [Internet]. 2019;25(4):896-918. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000764>
 34. Movimientos Anormales C. Medicamentos utilizados en la enfermedad de Parkinson: guía práctica. *Acta neurol colomb* [Internet]. 2019;35(3 supl. 1):75-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.22379/24224022253>
 35. Mao Q, Qin W-Z, Zhang A, Ye N. Recent advances in dopaminergic strategies for the treatment of Parkinson's disease. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2020;41(4):471-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-020-0365-y>
 36. Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical treatment of Parkinson's disease: Devices and lesion approaches. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2020;17(4):1525-38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-020-00939-x>
 37. Mitchell KT, Ostrem JL. Surgical treatment of Parkinson disease. *Neurol Clin* [Internet]. 2020;38(2):293-307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.001>
 38. Axelsen TM, Woldbye DPD. Gene therapy for Parkinson's disease, an update. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2018;8(2):195-215. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-181331>
 39. Vargas Jaramillo JD, Barrios Vincos G. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson temprana. *Acta neurol colomb* [Internet]. 2019;35(3 supl. 1):11-8. Available from: <http://>

- [dx.doi.org/10.22379/24224022245](https://doi.org/10.22379/24224022245)
40. Ellis T, Rochester L. Mobilizing Parkinson's disease: The future of exercise. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2018;8(s1):S95-100. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-181489>
 41. Fearon C, Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 pandemic. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2021;11(2):431-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-202320>
 42. Kouli A, et al. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. En: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications; 2018. p. 3-26.
 43. Picca A, Guerra F, Calvani R, Romano R, Coelho-Júnior HJ, Bucci C, et al. Mitochondrial dysfunction, protein misfolding and neuroinflammation in Parkinson's disease: Roads to biomarker discovery. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(10):1508. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11101508>
 44. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(5):452-61. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30036-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30036-3)
 45. Ellis T, Rochester L. Mobilizing Parkinson's disease: The future of exercise. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2018;8(s1):S95-100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-181489>
 46. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: A community-based case-control study. *Mov Disord* [Internet]. 2020;35(8):1287-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.28170>
 47. Helmich RC, Bloem BR. The impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: Hidden sorrows and emerging opportunities. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2020;10(2):351-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-202038>
 48. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2018;8(s1):S3-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-181474>
 49. Antonini A, Moro E, Godeiro C, Reichmann H. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2018;33(6):900-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27340>
 50. Franco G, Lazzeri G, Di Fonzo A. Parkinsonism and ataxia. *J Neurol Sci* [Internet]. 2022;433(120020):120020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2021.120020>