

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Correlato neurobiológico de los síntomas premotores del parkinson: el origen en la teoría de Braak

Fecha de recepción:  
20 de noviembre de 2022.  
Fecha de aprobación:  
25 de julio de 2023.

## Neurobiological correlate of parkinson's premotor symptoms: the origin in Braak's theory / Correlação neurobiológica dos sintomas pré-motores de parkinson: a origem na teoria de Braak

Valeria Villareal-Quiroz<sup>1</sup>, Carlos Felipe Bustillos Serna<sup>1</sup>, Yeimy Liseth Celis Torres<sup>1</sup>, Lina Vanessa Becerra-Hernández<sup>1</sup>

### RESUMEN

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson (ED) se basa en las principales manifestaciones motoras: bradicinesia en combinación con temblor en reposo, rigidez o ambos. Cuando se realiza el diagnóstico basado en la sintomatología motora clínica típica ya se han perdido hasta el 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra *pars compacta* mesencefálica. La identificación de los síntomas premotores son un marcador temprano para sospechar la aparición futura de la enfermedad, así como su progresión y gravedad. La hipótesis sobre la patogénesis que mejor expone la progresión de la enfermedad es la teoría de Braak. Esta se basa en la aparición y presencia de cuerpos de Lewy en diferentes estructuras anatómicas, las cuales representadas en cada uno de sus seis estadios y podrían ser la explicación biológica de los síntomas premotores, motores y no motores. La detección temprana de los síntomas premotores puede tener repercusiones positivas en el enfoque, seguimiento, diagnóstico y tratamiento de la EP. El propósito de este artículo es identificar las aproximaciones neurológicas descritas por la teoría de Braak para los síntomas premotores de la enfermedad de Parkinson de acuerdo con la literatura publicada en los últimos 20 años.

**Palabras clave:** teoría de Braak; síntomas premotores; alfa sinucleína; enfermedad de Parkinson; disfunción autonómica.

### ABSTRACT

The diagnosis of Parkinson's disease (PD) is based on the main motor manifestations: bradykinesia in combination with tremor at rest, rigidity, or both. When the diagnosis is made based on typical clinical motor symptoms, up to 60% of the dopaminergic neurons of the mesencephalic substantia nigra *pars compacta* have already been lost. The identification of premotor symptoms is an early marker to suspect the future appearance of the disease, as well as its progression and severity. The hypothesis about the pathogenesis that best exposes the progression of the disease is Braak's theory. It is based on the appearance and presence of Lewy bodies in different anatomical structures, which are represented in each of its six stages and could be the biological explanation biological of premotor, motor, and non-motor symptoms. Early detection of premotor symptoms can have positive repercussions in the approach, follow-up, diagnosis and treatment of PD. The purpose of this article is to identify the neurological approaches described by Braak's theory for the premotor symptoms of Parkinson's disease according to the literature published in the last 20 years.

**Key words:** Braak theory; premotor symptoms; alpha synuclein; Parkinson's disease; autonomic dysfunction.

Forma de citar este artículo:  
Villareal-Quiroz V, Bustillos CF, Celis YL, Becerra-Hernández LV. Correlato neurobiológico de los síntomas premotores del Parkinson: el origen en la teoría de Braak. Med UPB. 2024;43(1):84-93.  
DOI:  
<http://10.18566/medupb.v43n1.a09>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana. Cali, Colombia.

Dirección de correspondencia:  
Valeria Villareal-Quiroz.  
Correo electrónico:  
valeriavillarealq@javerianacali.edu.co

## RESUMO

O diagnóstico da doença de Parkinson (DP) baseia-se nas principais manifestações motoras: bradicinesia combinada com tremor de repouso, rigidez ou ambos. Quando o diagnóstico é feito com base em sintomas clínicos motores típicos, até 60% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta* mesencefálica já foram perdidos. A identificação de sintomas pré-motores é um marcador precoce para suspeitar do futuro aparecimento da doença, bem como da sua progressão e gravidade. A hipótese sobre a patogênese que melhor expõe a progressão da doença é a teoria de Braak. Isto se baseia no aparecimento e presença de corpos de Lewy em diferentes estruturas anatômicas, que estão representados em cada uma de suas seis etapas e podem ser a explicação biológica dos sintomas pré-motores, motores e não motores. A detecção precoce de sintomas pré-motores pode repercutir positivamente na abordagem, acompanhamento, diagnóstico e tratamento da DP. O objetivo deste artigo é identificar as abordagens neurológicas descritas pela teoria de Braak para os sintomas pré-motores da doença de Parkinson de acordo com a literatura publicada nos últimos 20 anos.

**Palavras-chave:** Teoria de Braak; sintomas pré-motores; alfa sinucleína; Mal de Parkinson; disfunção autonômica.

## INTRODUCCIÓN

Se estima que, a nivel mundial, la enfermedad de Parkinson (EP) tiene una incidencia de 35 casos por cada 100.000 habitantes por año. Así que representa la segunda causa más común de neurodegeneración, con un predominio de aparición mayor en hombres que en mujeres a una razón de 2:1<sup>1</sup>. En su patología, la EP se caracteriza por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra *pars compacta* (SNpc) y por la presencia de cuerpos de inclusión que contienen la proteína citosólica neuronal  $\alpha$ -sinucleína, llamados cuerpos de Lewy (CL)<sup>2</sup>. Desde lo clínico cuenta con una tríada motora clásica descrita, la cual consiste en temblor, rigidez y bradicinesia<sup>3,4</sup>. Su instauración sigue un curso progresivo en donde los síntomas premotores anteceden la aparición de esta tríada clásica y algunos síntomas no motores se agregan, tanto de forma temprana o tardía, en las diferentes etapas de la enfermedad<sup>5,6</sup>. En relación con los síntomas premotores, el abordaje fisiopatológico más consistente es la teoría de Braak, donde se establece que diferentes mecanismos moleculares generan una disfunción celular o conducen a la muerte celular, con una progresión ascendente o en dirección caudo-cefálica, desde el bulbo raquídeo hasta alcanzar las estructuras límbicas y la neocorteza conforme se da la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína y avanza el daño mitocondrial<sup>7</sup>. De esa forma se delimitan etapas de progresión de la enfermedad años antes de que se instaure un diagnóstico en su fase motora<sup>8</sup>.

La presente revisión pretende describir los principales correlatos neurobiológicos de los síntomas premotores de la enfermedad de Parkinson, esto a la luz de la literatura de los últimos 20 años y en relación con la teoría de Braak. El foco estará en los síntomas premotores de la enfermedad, dentro de los cuales también se encuentran síntomas no motores de instauración temprana. La información aquí recogida puede constituir una herramienta que aporte a mejorar el enfoque, remisión, posible diagnóstico y elección de tratamiento acertado para el paciente. En esta revisión narrativa se priorizaron artículos científicos publicados en las últimas dos décadas, originales, revisión y algunos reportes de caso. Los textos fueron obtenidos de bases de datos como PubMed y SciELO, con las siguientes entradas: Braak theory y Prodromal phase AND Parkinson's disease y los términos Mesh alpha synuclein, parkinson disease, pathophysiology. En la búsqueda bibliográfica se excluyeron artículos publicados en un idioma diferente al español o al inglés.

## TEMA CENTRAL

### La patología de la enfermedad de Parkinson y la teoría de Braak

La EP se caracteriza clínicamente por la tríada motora de bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. Sin embargo, la capacidad del cerebro para aminorar la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales

enmascara la aparición de síntomas motores, de modo que cuando un individuo los manifiesta se estima que ha habido una pérdida mayor al 60% de estas neuronas<sup>9</sup>. La EP es reconocida como un trastorno multisistémico caracterizado por un grupo de manifestaciones motoras y no motoras.

En la actualidad se cuenta con amplio soporte sobre el espectro de las características no motoras, las cuales van desde disfunción autonómica a los trastornos del estado de ánimo y los problemas cognitivos. Se extiende mucho más allá de la descripción original de la enfermedad al incluir áreas como la corteza cerebral, el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso autónomo<sup>8-10</sup>.

Durante, y es probable que antes, de la degeneración nigroestriatal asintomática las manifestaciones no motoras de la EP implican el inicio de la patología fuera de la vía nigroestriatal, con correlato con los síntomas más tempranos de la enfermedad<sup>11</sup>. En el estudio ONSET PD se evaluaron la incidencia y el tiempo de aparición de algunos de los síntomas no motores de la EP en 109 pacientes con diagnóstico reciente comparados con 107 controles. Se encontró que el estreñimiento y las alteraciones relacionadas con el sueño aparecieron 10 años antes del diagnóstico de la EP, seguidos de la anosmia y los trastornos del estado de ánimo. Los problemas de memoria, la anhedonia y el déficit de atención fueron los de aparición más cercana a las manifestaciones motoras de la enfermedad<sup>12</sup>. A pesar de que el estudio halló que el impacto funcional de los síntomas no motores iniciales fue leve, la identificación de esos síntomas “premotores” podría constituirse en una herramienta para mejorar la atención y el diagnóstico tempranos de la EP, podrían estar orientados a terapéuticas e intervenciones que permitan una mayor funcionalidad en los pacientes.

La teoría de Braak, descrita por el neuropatólogo alemán Heiko Braak, expone la progresión de la enfermedad de Parkinson según la presencia de cuerpos de Lewy. Estos surgen tras la acumulación citosólica de alfa sinucleína, una proteína soluble codificada a partir del gen SNCA<sup>13</sup>. La función neuronal normal de la proteína  $\alpha$ -sinucleína no está dilucidada por completo, pero se ha propuesto que ocurre en el citosol, las mitocondrias y el núcleo, por lo que desempeña un papel en la actividad de las vesículas sinápticas, la función mitocondrial y en el tráfico intracelular<sup>14</sup>. La  $\alpha$ -sinucleína obtiene cualidades

neurotóxicas cuando se impide su eliminación por el mal plegamiento y se favorece su acumulación progresiva. Los monómeros solubles de  $\alpha$ -sinucleína forman oligómeros los cuales se combinan para formar protofibrillas que conformarán los llamados cuerpos de Lewy<sup>15</sup>. Tras su agrupación en oligómeros, la proteína es capaz de formar poros de inserción en la membrana que pueden llevar a muerte celular, alteraciones sinápticas y disfunción mitocondrial<sup>16</sup>. Los puntos iniciales a los que subyace la acumulación y agregación de  $\alpha$ -sinucleína pueden ser múltiples, entre ellos: la sobreproducción de la proteína por la senescencia de los mecanismos proteolíticos o la presencia de mutaciones que aumentan la probabilidad de un mal plegamiento y la producción relativa de la  $\alpha$ -sinucleína<sup>5-7,17</sup>. La teoría de Braak propone que la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína se da siguiendo un orden predecible en dirección ascendente, desde el sistema nervioso entérico hasta alcanzar estructuras encefálicas<sup>14,18</sup>. Esta teoría genera una estadificación en seis etapas, útil para establecer correlaciones clínicas entre la sintomatología del paciente y las estructuras anatómicas afectadas (figura 1, siguiente página).

### Estadio 1: bulbo olfatorio y núcleo motor dorsal del vago

El plexo mientérico o plexo de Auerbach está ubicado entre las capas musculares longitudinal externa y circular interna del intestino. Este plexo constituye parte del sistema nervioso entérico y recibe fibras del componente motor visceral o eferente parasimpático del décimo par craneal. Las fibras eferentes tienen sus cuerpos celulares en el núcleo motor dorsal del vago ubicado en el piso del cuarto ventrículo y la sustancia gris central del bulbo raquídeo, en donde a través de su cara lateral emergen como nervio vago y se ramifican durante el recorrido hasta alcanzar los ganglios presentes en el plexo mientérico y hacer sinapsis<sup>19-21</sup>. Este circuito determina la actividad motora gástrica y es considerado uno de los primeros sitios anatómicos en donde ocurre la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína<sup>21</sup>. El otro sector anatómico que se ha relacionado con este estadio es el bulbo olfatorio, lugar de relevo de este tipo de información sensorial, una vez se ha generado estimulación de receptores en mucosa olfatoria<sup>10</sup>.



mecanismo fisiopatológico de la instauración del temblor, pero se sugiere que neurotransmisores como acetilcolina y estructuras talámicas se encuentran involucradas<sup>26, 27</sup>. Por otro lado, la afectación del núcleo basal de Meynert se traduce en una disminución de la población neuronal colinérgica, que ocasiona un déficit de proyecciones axonales hacia la amígdala, hipocampo y neocórtex<sup>28</sup>, además, marca el inicio del deterioro cognitivo. En este estadio, la hipótesis del síndrome dual cobra relevancia tras exponer que el deterioro cognitivo y los síntomas motores de la tríada clásica no son producidos de modo exclusivo por la depleción de neuronas dopaminérgicas, sino también por la afectación de neuronas colinérgicas<sup>16</sup>.

#### Estadio 4: amígdala y corteza temporal

Este estadio presenta una correlación clínico-patológica difusa en comparación con los demás. Aquí las manifestaciones descritas en el estadio 3 evolucionan de forma unilateral a bilateral. Por su parte, el compromiso de la amígdala y el de estructuras como el tálamo, el cuerno de Amón y el lóbulo temporal, se manifiestan a través de cambios en el comportamiento social: trastorno compulsivo, la alteración de la modulación del afecto y cambios en la memoria motriz<sup>16, 29</sup>.

#### Estadio 5 y 6: neocórtex

En los estadios más avanzados de la enfermedad se evidencian cambios comportamentales acompañados de los síntomas ya descritos del componente premotor, no motor y motor en mayor magnitud. Además, se involucra el área premotora, motora y sensitiva primarias, y puede extenderse a toda la corteza cerebral, esto lleva al paciente a un estado de dependencia casi total para la realización de cualquier actividad. El deterioro cognitivo se hace evidente en la planificación, pensamiento abstracto, atención, funciones básicas de denominación y recuperación de memoria episódica, por lo que el paciente con EP puede notarse apático y con alteraciones en su conducta<sup>30, 31</sup>. Por su parte, la demencia cursa con síntomas neuropsiquiátricos como alucinaciones visuales y delusión o delirios en al menos el 17% de pacientes con demencia por Parkinson<sup>29</sup>.

## SÍNTOMAS PREMOTORES MÁS COMUNES EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

### Constipación

Las alteraciones en el eje intestino-cerebro, según la teoría de Braak, pueden manifestarse entre 15 a 20 años antes de que los síntomas motores se instauren, se ubi-

can en el estadio 1<sup>15</sup>. Su fisiopatología se explica por la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína y posterior daño sináptico en las terminaciones nerviosas del décimo par craneal, involucrado en el circuito que determina los cambios de la dismotilidad gástrica los cuales inician con disfagia y retraso en el vaciamiento gástrico. Estos progresan a gastroparesia y disfunción gastrointestinal e incluso a disfunción anorrectal<sup>21</sup>. Se plantea que la disbiosis, entendida como la alteración de la composición de la microbiota intestinal, puede contribuir a las alteraciones en el eje intestino-cerebro y a sus procesos de disfunción asociados a EP, al igual que a la generación de un ambiente inflamatorio el cual compromete tanto las funciones locales intestinales como el sistema nervioso central<sup>12</sup>. La constipación es definida por los criterios ROMA IV como la presencia de dos de estas características: esfuerzo para defecar, disminución en frecuencia de las heces a menos de tres deposiciones por semana, presencia de heces duras grumosas, sensación de evacuación incompleta, uso de maniobras digitales, sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en el 25% de las deposiciones. Al menos uno de estos síntomas debe haber iniciado seis meses antes del diagnóstico y dos de ellos deben estar presentes durante tres meses previos al diagnóstico<sup>32</sup>. Su aparición tiene una prevalencia que oscila entre el 24.6% y el 80% en los pacientes con Parkinson<sup>33</sup> y en la actualidad se considera un factor de riesgo que aumenta dos a cinco veces la probabilidad de desarrollar esta enfermedad<sup>34</sup>.

### Hiposmia/anosmia

La disfunción olfatoria se ha descrito hasta en el 80% de los individuos con EP y se reconoce como una de las primeras manifestaciones de la enfermedad<sup>10, 34</sup>. Según la estratificación de la teoría de Braak, la patología de Lewy comienza en el bulbo olfatorio y el núcleo dorsal motor del vago, mucho antes de que sea evidente en la vía nigroestriatal<sup>35</sup>. Soporte adicional sobre el compromiso del bulbo olfatorio ha sido obtenido de estudios neuropatológicos, los cuales han demostrado que la presencia de los cuerpos de Lewy tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 91% para identificar la EP<sup>4</sup>. Se han observado cambios en otras áreas del sistema olfatorio, incluido el núcleo olfatorio anterior, el núcleo cortical de la amígdala, la corteza piriforme, el tubérculo olfatorio y las cortezas entorrinal y orbitofrontal. Todos son sectores relacionados con el posprocesamiento olfatorio y la influencia del olfato sobre tareas cognitivas y límbicas<sup>36</sup>.

Para comprender los mecanismos que subyacen a la disfunción olfatoria en la EP, se han estudiado los cambios funcionales y estructurales a través de neuroimágenes. El bulbo olfatorio es la primera estructura en el procesamiento olfativo, en el cual se han realizado diversos estudios con resonancia magnética nuclear

(RNM). En un metaanálisis que evaluó seis estudios de casos y controles se encontró que el volumen de ambos bulbos olfatorios estaban disminuidos en los pacientes con EP<sup>37</sup>. Por otra parte, el tracto olfatorio se extiende desde el bulbo olfatoria a lo largo de la parte ventral del lóbulo frontal. En este se ha utilizado una técnica conocida como imagen tensora de difusión (ITD), con la cual la resonancia magnética por difusión mostró aumentos significativos de la difusividad en la región de ambos tractos olfatorios en pacientes con EP a comparación con el control. Esto es explicado por la disrupción de las fibras de los tractos olfatorios, van acorde con los relatos neuropatológicos recientes que describen grandes cambios extranigrales en la EP, donde incluyen el bulbo olfatorio y estructuras relacionadas con el núcleo olfativo<sup>38,39</sup>.

Los estudios prospectivos han demostrado una correlación entre la disfunción olfativa y el desarrollo posterior de la EP. El estudio Honolulu-Asia<sup>40</sup> encontró que de los 2.267 hombres estadounidenses de origen japonés que desarrollaron EP durante el seguimiento de cuatro años tenían un puntaje BSIT (test de identificación de olores breves) más bajo que quienes no desarrollaron la enfermedad. Así mismo, el estudio PRIPS (Prospective evaluation of Risk factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome)<sup>19</sup> demostró que la disfunción olfativa se asoció con un OR de 3.94 para el desarrollo de la EP. Pese a la evidencia acerca de que la hiposmia es una característica no motora temprana de la EP, hasta el momento el deterioro olfativo como método de identificación temprano no ha representado un valor predictivo importante, ya que la hiposmia es un hallazgo frecuente en la población general y con mucha más prevalencia que la EP. Esto le confiere una especificidad muy baja para el diagnóstico de la EP premotora. Además, su valor diagnóstico subyace a los estudios histopatológicos<sup>40</sup> que implican métodos altamente invasivos para ser considerados como biomarcadores diagnósticos tempranos.

## Alteraciones del estado de ánimo

La depresión (entidad clínica reconocida como un período de dos semanas de cambios del funcionamiento previo) y anhedonia (estado de ánimo deprimido la mayor parte del día y casi todos los días, que puede incluir agitación o retraso psicomotor, entre otros<sup>41</sup>) han sido descritas como las alteraciones neuropsiquiátricas más comunes de los pacientes con EP, con una prevalencia de más del 40%<sup>42</sup>. En un estudio retrospectivo observado durante 10 años, con un tamaño de muestra de 23.180 participantes, se evidenció que 1.4% de los pacientes con depresión comparado con 0.5% del grupo control fueron diagnosticados con EP<sup>7,43</sup>. Además, el estudio ONSET de PD, reportó que el 68% de los pacientes con alteraciones del estado de ánimo indicaron haber

presentado este compromiso antes del inicio de los síntomas, con un intervalo mayor a 10 años en el 34.5% de los pacientes<sup>44</sup>. Los correlatos celulares y moleculares de los cuadros depresivos pueden ser múltiples e implican un desafío en su comprensión, con una fisiopatología que no ha sido dilucidada por completo. En la enfermedad de Parkinson se ha propuesto una correlación con base al estadio 2 de Braak y los cambios en los sistemas de neurotransmisores. Así que la disfunción premotora del complejo *coeruleus/subcoeruleus* con resultado de una disminución de noradrenalina en corteza cerebral, tálamo, hipotálamo y cerebelo; y las alteraciones de las aferencias corticales y subcorticales serotoninérgicas provenientes de los núcleos del rafe mesencefálicos asociados a disturbios en el transportador de serotonina, son base fundamental de este correlato. Estos sistemas de neurotransmisores influyen en fenómenos de percepción y atención los cuales constituyen un sustrato para la ejecución de tareas de alto orden, como las praxias y las gnosias, incluidas el lenguaje, las tareas de autocuidado y el relacionamiento con el medio, todas tareas afectadas en los pacientes con depresión. De igual forma se han visto involucrados factores genéticos: mutaciones en la  $\alpha$ -sinucleína, alteración de genes como LRRK2, VPS35, Parkin, PINK1, DJ-1 y GBA, que influyen en disturbios neuropsiquiátricos como la depresión<sup>41,13,22</sup>.

La depresión es una enfermedad común en todo el mundo, con un estimado de 5% de la población adulta mundial<sup>42</sup> de etiología multifactorial, por lo cual puede resultar inespecífica para el diagnóstico de Parkinson en fase prodrómica. Sin embargo, esta entidad tiene una gran prevalencia entre los pacientes que cursan la fase motora de la enfermedad, por lo que la mayoría de los autores sugieren que sea reconocida en el ámbito clínico como una alteración neuropsiquiátrica que puede tener comportamiento de síntoma premotor<sup>44,45</sup>.

## Disfunción autonómica

Las disfunciones autonómicas acompañan con frecuencia a las sinucleinopatías neurodegenerativas, como la EP, desde estadios tempranos. Estas incluyen constipación, incontinencia urinaria, hipotensión ortostática y disfunción eréctil<sup>46,47</sup>. Se ha descrito su aparición como resultado de alteraciones centrales y del sistema nervioso autónomo periférico postganglionar y se ha descrito afectación temprana del nervio vago<sup>36,46</sup>. La hipotensión ortostática (HO) es la disminución de  $\geq 20$  mm Hg y de  $\geq 10$  mm Hg de la presión arterial sistólica y diastólica en los primeros tres minutos de bipedestación<sup>9,49</sup>. Esta manifestación tiene un rol importante en la fase prodrómica de la EP, sin embargo, dada su inespecificidad, diferentes estudios no han logrado establecer una asociación directa de la HO como predictor de la EP<sup>50</sup> en

términos epidemiológicos. La hipotensión ortostática podría ser consecuencia de la denervación simpática de la vasculatura que, en contraste, generaría una hipertensión en decúbito supino. Se ha detallado que puede cursar sintomática o asintomática, esta última progresa con sintomatología cuando hay exposición a factores estresantes: el calor, el consumo de alcohol e incluso una hipotensión postprandial<sup>48</sup>.

Por otro lado, durante la fase premotora se ha reportado presencia de nicturia, aumento en la frecuencia y urgencia urinaria, síntomas que se han visto asociados a hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. Sin embargo, no se cuenta con datos epidemiológicos precisos que reporten estos síntomas como pródromo de la enfermedad. Cabe destacar que los síntomas están relacionados con el compromiso de la función de los núcleos de la base y la corteza prefrontal medial, encargados de suprimir el reflejo de la micción. Así mismo, hay evidencia de reducción de la función dopaminérgica y del globo pálido en pacientes con EP en relación con otros pacientes sin alteraciones funcionales vesicales<sup>46</sup>.

A nivel molecular se encontró relación entre la pérdida del transportador de dopamina estriatal y la gravedad de los síntomas en la vejiga, siendo este uno de los predictores más importantes de la progresión<sup>51</sup>. El estudio multicéntrico italiano PRIAMO, realizado por 24 meses, demostró que la disfunción urinaria resulta ser un marcador de peor progresión de la enfermedad (con mayor discapacidad motora y no motora), apareciendo de manera muy temprana y manteniéndose estable durante la fase inicial de la enfermedad hasta en el 50% de los pacientes<sup>46,52</sup>.

Por último, la disfunción eréctil constituye un síntoma autonómico no tan reportado en la literatura como los demás síntomas. Un estudio llevado a cabo durante 19 años en el condado de Olmsted reportó que un historial previo de disfunción eréctil se asoció con una probabilidad 1.5 veces mayor de diagnóstico de una sinucleinopatía, en comparación al grupo control. Sin embargo, la entidad que más correlacionó en este estudio fue la atrofia sistémica múltiple<sup>51</sup>. El tiempo de aparición de estos síntomas se ha estimado de la siguiente manera: hipotensión ortostática 15.4 años, disfunción eréctil 16 años y disfunción urinaria en un intervalo de 6.5 años, antes del inicio motor de la EP<sup>51,53</sup>.

### Trastorno del sueño REM

De todos los marcadores clínicos, los trastornos del sueño se han asociado con el riesgo más elevado de desarrollar EP. Estos pueden ocurrir durante el día o la noche y los podemos clasificar en tres categorías: parasomnias, incapacidad para conciliar el sueño y somnolencia (Figura 2)<sup>55</sup>. En la EP las parasomnias son las más comunes, en

especial las REM, se ha encontrado el trastorno de la conducta del sueño con movimientos oculares rápidos (RBD) en casi dos tercios de los pacientes<sup>56</sup>. El RBD se caracteriza por vocalizaciones durante el sueño (gritos o balbuceo de palabras) y por movimientos complejos (como puñetazos o patadas), todos son síntomas que reflejan una pérdida esporádica de la atonía que caracteriza al sueño REM<sup>57</sup>. Tanto la RBD sintomática como la idiopática están relacionadas con procesos neurodegenerativos. La RBD idiopática puede tener manifestaciones sutiles como, hiposmia, estreñimientos, disfunción autonómica, anormalidades en la marcha, en las neuroimágenes o en las pruebas neurofisiológicas<sup>55</sup>. Hasta el 90.9% de los casos de RBD desarrollan alguna enfermedad neurodegenerativa a lo largo del seguimiento longitudinal, de allí que se haga imprescindible su diagnóstico por medio de polisomnografía<sup>49</sup>.

Figura 2. Trastorno del sueño.

<b>Parasomnia</b>	REM (RBD)
	NREM
<b>Incapacidad para conciliar el sueño</b>	Insomnio Inicial
	Insomnio de mantenimiento
<b>Somnolencia</b>	Insomnio terminal
	Somnolencia diurna excesiva

### Alteraciones visuales

El deterioro del sistema visual en la EP temprana y en especial en la premotora ha sido menos estudiado a comparación con los otros síntomas no motores, dada la alta incidencia de otras patologías visuales que aparecen de manera predominante en la población adulta mayor. Sin embargo, se cuenta con reportes que asocian la EP con el déficit de la discriminación de colores, la sensibilidad al contraste y los movimientos de respuesta rápida<sup>20</sup>. Estudios han demostrado que el depósito de  $\alpha$ -sinucleína en la retina condiciona a un adelgazamiento relativo de la fóvea y a cambios en la microvasculatura, los cuales se relacionan con el déficit motor y con la duración de la EP<sup>21</sup>. Otros estudios han respaldado que puede existir un adelgazamiento de la mácula o de las capas de fibras nerviosas de la retina junto con el déficit dopaminérgico, por lo que algunas alteraciones visuales han mejorado con la terapia de reemplazo con dopamina<sup>18,58</sup>. Estudios

como el de Postuma *et al*, describen que el 73% de las personas con alteraciones asociadas al RBD que evolucionan a parkinsonismo o demencia, tenían una percepción de los colores alterada, mientras que el 30% de las personas sin alteraciones visuales manifestaron parkinsonismo en un seguimiento de 5 años<sup>23</sup>.

## Otros síntomas

Las alteraciones psíquicas son reconocidas como uno de los síntomas no motores más frecuentes de la EP, con prevalencias de hasta 20% en etapas avanzadas de la enfermedad, sobre todo en pacientes que reciben tratamiento dopaminérgico<sup>59</sup>. La parasitosis delirante hace parte de estas alteraciones y constituye un trastorno psiquiátrico de tipo delirante somático. En este la persona refiere una infestación de su piel por microorganismos, acompañado de síntomas como prurito a pesar de la ausencia de evidencia médica que pueda respaldar esta afirmación<sup>60,61</sup>. En un reporte de caso publicado en 2022 se describe el primer caso de parasitosis delirante en una paciente previamente sana, a la que luego se le hace diagnóstico de EP<sup>62</sup>. En cuanto a los procesos fisiopatológicos que subyacen a la psicosis de la EP se pueden subdividir en aquellos relacionados con la disfunción de los neurotransmisores y los relacionados con las drogas, por lo tanto, como resultado directo del uso de agentes farmacológicos. Esas alucinaciones también pueden aludir al compromiso del subnúcleo central de la amígdala<sup>30,59</sup>. Se conocen entonces los posibles procesos fisiopatológicos que se asociarían con esta alteración en la enfermedad ya instaurada, pero se desconocen para la parasitosis delusional como posible síntoma premotor y no se cuenta con evidencia adicional al caso comentado.

## CONCLUSIONES

La teoría de Braak expone los mecanismos moleculares que mejor explican la aparición de los síntomas pre-

tores de la EP hasta la fecha. La disfunción celular que subyace la aparición de estos se debe a la acumulación progresiva de  $\alpha$ -sinucleína, la cual sigue un orden ascendente desde el sistema nervioso entérico hasta alcanzar estructuras encefálicas. El proceso se ha estadiado en seis etapas, de manera que se comprendan las estructuras anatómicas afectadas, sintomatología asociada y establecimiento de una posible temporalidad.

Desde lo fisiopatológico la anosmia y constipación se ubican en el estadio 1, dado el compromiso del plexo mientérico, el núcleo motor del X par y el bulbo olfatorio. La disfunción autonómica, que comprende urgencia urinaria, hipotensión ortostática y disfunción eréctil, se ubica en las etapas 1 y 2. Esta última lo hace afectando estructuras como la formación reticular, el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe, con disfunción, entre otros, de noradrenalina y serotonina. En lo clínico esto se manifiesta con trastornos del sueño, depresión y ansiedad.

En la etapa tres aparece la triada motora clásica, la cual es reconocida clínicamente y es producto de la degeneración dopaminérgica de la sustancia negra *pars compacta*. A partir de este estadio las fases 4, 5 y 6 involucran estructuras subcorticales y corticales asociadas sobre todo a alteraciones del comportamiento y procesos de memoria, así que evidencia la neurodegeneración continúa a lo largo de los años. Si bien esta se hace manifiesta con la aparición de los síntomas motores, viene precedida por síntomas no motores que pueden hacer parte de los síntomas premotores ya descritos.

Otros síntomas (las alteraciones visuales y la psicosis delirante) aún no cuentan con bases neurobiológicas suficientes ni evidencia que los soporte como un síntoma premotor, pero deben seguir siendo tomadas en consideración a fin de sentar las bases que permitan al profesional de la salud identificar o sospechar la enfermedad, incluso sin compromiso motor.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Rietdijk C, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel R, Kraneveld A. Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2017;8:37.
2. Opara JA, Brola W, Leonardi M, Błaszczuk B. Quality of life in Parkinson's disease. *J Med Life*. 2012;5(4):375-81.
3. Poewe W, Seppi K, Tanner C. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013 (2017).
4. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-2303.
5. Zis P, Erro R, Walton CC, Sauerbier A, Chaudhuri KR. The range and nature of non-motor symptoms in drug-naive Parkinson's disease patients: A state-of-the-art systematic review. 2015;1:15013.
6. Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The concept of prodromal Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(4):681-97.

7. Reichmann H. Premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2017;33(5):526–34.
8. Rodríguez-Violante M, Zerón-Martínez R, Cervantes-Arriaga A, Corona T. Who can diagnose Parkinson's disease first? Role of Pre-motor symptoms. *Arch Med Res.* 2017;48(3):221–7.
9. Thaler A, Alcalay RN. Diagnosis and medical management of Parkinson disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2022;28(5):1281–300.
10. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2017;33(5):515–25.
11. Barber TR, Klein JC, Mackay CE, Hu MTM. Neuroimaging in pre-motor Parkinson's disease. *NeuroImage Clin.* 2017;15:215–27.
12. Huang H, Xu H, Luo Q, He J, Li M, Chen H, *et al.* Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report. *Med (United States).* 2019;98(26):1–4.
13. Vegas-Suarez S, Paredes-Rodríguez E, Aristieta A, Lafuente JV, Miguelez C, Ugedo L. Dysfunction of serotonergic neurons in Parkinson's disease and dyskinesia. *International Review of Neurobiology [Internet].* 2019;146:259–279. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2019.06.013>
14. McCann H, Cartwright H, Halliday GM. Neuropathology of  $\alpha$ -synuclein propagation and braak hypothesis. *Mov Disord.* 2016;31(2):152–60.
15. Visanji N, Marras C. The relevance of pre-motor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(10):1205–17.
16. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2012;11(2):79–92.
17. Goldman JG, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2014 Aug;27(4):434–41.
18. Pasquini J, Ceravolo R, Brooks DJ, Bonuccelli U, Pavese N. Progressive loss of raphe nuclei serotonin transporter in early Parkinson's disease: A longitudinal 123I-FP-CIT SPECT study. *Park Relat Disord [Internet].* 2020;77:170–5.
19. Pellegrini C, Antonioli L, Colucci R, Ballabeni V, Barocelli E, Bernardini N, *et al.* Gastric motor dysfunctions in Parkinson's disease: Current pre-clinical evidence. *Park Relat Disord.* 2015;21(12):1407–14.
20. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, *et al.* Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord.* 2006;21(12):2062–7.
21. Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, *et al.* Transneuronal propagation of pathologic  $\alpha$ -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron.* 2019;103(4):627–641.e7.
22. Oertel WH, Henrich MT, Janzen A, Geibl FF. The locus coeruleus: Another vulnerability target in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(10):1423–9.
23. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):121–128.
24. Surmeier DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *FEBS J.* 2018;285(19):3657–3668.
25. Poston KL, Cruadhlaioich MA, Santoso LF, Bernstein JD, Liu T, Wang Y, *et al.* Substantia nigra volume dissociates bradykinesia and rigidity from tremor in Parkinson's disease: A 7 tesla imaging study. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(2):591–604.
26. Zach H, Dirx MF, Roth D, Pasma JW, Bloem BR, Helmich RC. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease. *Neurology.* 2020;95(11):E1461–70.
27. Hallett M. Parkinson's disease tremor: Pathophysiology. *Park Relat Disord.* 2012;18:S85–6.
28. Rong S, Li Y, Li B, Nie K, Zhang P, Cai T, *et al.* Meynert nucleus-related cortical thinning in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(4):1554–1566.
29. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, *et al.* Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(4):217–31.
30. Salzman CD, Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2010;33:173–202.
31. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374(2016):26–31.
32. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, *et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393–1407.e5.
33. Hirayama M, Ohno K. Parkinson's disease and gut microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2021;77:28–35.
34. Stocchi F, Torti M. Constipation in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology [Internet].* 2017;134:811–826 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.06.003>
35. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;139:318–24.
36. Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126(4):423–431.
37. Li J, Gu CZ, Su JB, Zhu LH, Zhou Y, Huang HY, *et al.* Changes in olfactory bulb volume in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 2016;11(2):e0149286.
38. Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Brenneis C, Jaschke W, *et al.* Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain.* 2006;129(Pt 2):538–42.

39. Tarakad A, Jankovic J. Anosmia and ageusia in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:541-556.
40. Halliday G, McCann H, Shepherd C. Evaluation of the Braak hypothesis: How far can it explain the pathogenesis of Parkinson's disease? *Expert Rev Neurother.* 2012;12(6):673-86.
41. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5<sup>th</sup> Ed., Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
42. Bang Y, Lim J, Choi HJ. Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: Clues to early diagnosis and effective treatment. *Arch Pharm Res.* 2021;44(6):588-604.
43. Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, Kuo BIT, Yang AC. Risk of Parkinson disease after depression: A nationwide population-based study. *Neurology.* 2013;81(17):1538-44.
44. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, *et al.* The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PDStudy). *Movement Disorders.* 2015;30(2):229-37.
45. Depression [Internet]. [citado el 10 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
46. Menon B, Nayar R, Kumar S, Cherkil S, Venkatachalam A, Surendran K, *et al.* Parkinson's disease, depression, and quality-of-life. *Indian J Psychol Med.* 2015;37(2):144-8.
47. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(7):435-50.
48. Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders.* 2013;28(5):597-604.
49. Isaacson S, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:169-76.
50. Lamotte G, Lenka A. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: What is new? *Neurol Clin Pract.* 2022;12(5):e112-e115.
51. Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:594-8.
52. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Yoshiyama M, Hattori T, Yamanishi T. SPECT imaging of the dopamine transporter with [123I]-β-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci.* 2001;187(1-2):55-9.
53. Picillo M, Palladino R, Barone P, Erro R, Colosimo C, Marconi R, *et al.* The PRIAMO study: Urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):788-95.
54. Hasan S, Mielke MM, Ahlskog JE, Bower J, Turcano P, Savica R. Erectile dysfunction preceding clinically diagnosed α-synucleinopathies: A case-control study in Olmsted County. *Parkinsons Dis.* 2019;2019:1-6.
55. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon JF, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: A prospective study. *Brain.* 2019;142(7):2051-2067.
56. Shen Y, Liu CF. Sleep disorders in Parkinson's disease: Present status and future prospects. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(8):883-885.
57. Kim YE, Jeon BS. Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):237-44.
58. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-1394.
59. Qamhawi Z, Towey D, Shah B, Pagano G, Seibyl J, Marek K, *et al.* Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain.* 2015;138(10):2964-73.
60. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, Chaudhuri KR. Management of psychosis in Parkinson's disease: Emphasizing clinical subtypes and pathophysiological mechanisms of the condition. *Parkinsons Dis.* 2017;2017:1-18.
61. Reich A, Kwiatkowska D, Pacan P. Delusions of parasitosis: An Update. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(4):631-8.
62. Torales J, García O, Barrios I, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A, *et al.* Delusional infestation: Clinical presentations, diagnosis, and management. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(12):3183-8.
63. Oh M, Kim JW, Lee SM. Delusional parasitosis as premotor symptom of Parkinson's disease: A case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(9):2858-63.