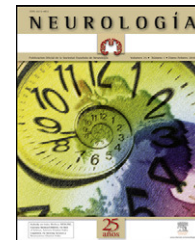




# NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



## REVISIÓN

### Dolor neuropático central en enfermedad de Parkinson

C.B. Moreno, N. Hernández-Beltrán, D. Munévar y A.M. Gutiérrez-Alvarez\*

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Recibido el 4 de abril de 2011; aceptado el 26 de agosto de 2011

Accesible en línea el 22 de octubre de 2011

#### PALABRAS CLAVE

Dolor;  
Dolor neuropático;  
Enfermedad de  
Parkinson;  
Neurología;  
Revisión sistemática;  
Síntomas no motores

#### KEYWORDS

Neurology;  
Neuropathic pain;  
Non-motor  
symptoms;  
Pain;  
Parkinson's disease;  
Systematic review

#### Resumen

**Introducción:** El dolor central es uno de los tipos de dolor que se presentan en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Debido a que su incidencia y su prevalencia no son elevadas, con frecuencia pasa desapercibido y, por consiguiente, los pacientes afectados no reciben tratamiento analgésico adecuado, lo cual incrementa su padecimiento. Este dolor es de tipo quemante, de inicio espontáneo, con periodos de exacerbación, pobremente localizado y usualmente más intenso en el lado motor más afectado. Su fisiopatología aún no está claramente definida.

**Desarrollo:** Se realizaron una búsqueda y una selección sistemática de los estudios clínicos realizados en pacientes con EP, entre enero de 1986 y septiembre de 2010, que evaluaron el dolor neuropático central primario.

**Conclusiones:** No se ha demostrado que el tratamiento con L-Dopa tenga efectos analgésicos sobre este dolor. Se requieren estudios futuros que permitan un mejor conocimiento de esta patología, para desarrollar mecanismos de prevención y tratamiento de esta enfermedad.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Central neuropathic pain in Parkinson's disease

#### Abstract

**Introduction:** Central pain is one type of pain that occurs in patients with Parkinson's disease (PD). Because of its low incidence and prevalence, it often goes unnoticed and affected patients do not therefore receive adequate analgesic therapy, which increases their suffering. It is a burning pain with spontaneous onset and periods of exacerbation; pain is poorly localised and usually more intense on the more affected side. Its pathophysiology on patients with PD is not clearly defined.

**Methods:** We performed a search and systematic selection of all clinical studies published from January 1986 to September 2010 concerning central neuropathic pain in Parkinson's disease.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [angelam.gutierrez@gmail.com](mailto:angelam.gutierrez@gmail.com) (A.M. Gutiérrez-Alvarez).

*Conclusions:* Treatment with L-Dopa has not been demonstrated to have an analgesic effect on this type of pain. Future studies are required to improve our understanding of this condition, and to develop interventions for preventing and treating it.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP), la alteración neurodegenerativa del movimiento más común, afecta aproximadamente al 1% de la población mayor de 65 años<sup>1</sup>. Su incidencia aumenta a 4-5% en personas mayores de 85 años<sup>2</sup>. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, en una relación de 1.5:1<sup>3</sup>. La enfermedad es crónica y progresiva, y su presentación clínica es altamente variable. Los síntomas primarios son rigidez, temblor y bradicinesia, y los síntomas secundarios pueden incluir marcha con pequeños pasos, disartria e hipomimia. Además, existen otros síntomas no motores entre los que se incluyen problemas cognitivos, trastornos de sueño, disfunción autonómica y dolor.

El dolor es una causa de sufrimiento y de incapacidad en los pacientes con EP y, lamentablemente, con mucha frecuencia pasa desapercibido en la práctica clínica porque, habitualmente, se presta la mayor atención a las alteraciones motrices<sup>4</sup>. La prevalencia del dolor en pacientes con EP varía entre el 40<sup>5</sup> y el 83%<sup>6</sup>. Se ha descrito que en los estadios precoces de la enfermedad hay dolor de espalda y de cuello, que puede resultar de la rigidez en la cintura escapular, y dolor en las piernas que puede ser producto del síndrome de piernas inquietas o de distonías. En los estadios avanzados, el dolor puede ser causado por discinesia, acatisia, distonía del periodo *off* (40%), y dolor no distónico de tipo músculo esquelético, articular o radicular (20%)<sup>7</sup>, como bien lo describió James Parkinson en su artículo original sobre la «parálisis agitante»<sup>8</sup>.

Por otra parte, los interrogatorios detallados hechos a los pacientes revelan otro tipo de dolor complejo, en el 10-30% de ellos, que no puede explicarse por los fenómenos anteriormente descritos<sup>9</sup>. Esta sintomatología incluye dolores quemantes, lancinantes, profundos, con hormigueo o picazón, en regiones corporales no bien definidas, generalmente en el lado de mayor compromiso motor, con sensación vaga de tensión y malestar, que pueden preceder a los síntomas clásicos parkinsonianos y que responden pobremente al tratamiento dopaminérgico<sup>10</sup>. Se considera que dicho dolor es primario, de tipo neuropático central, y al parecer, una consecuencia directa de la misma enfermedad y no el resultado de las alteraciones músculoesqueléticas<sup>11</sup>.

El dolor neuropático es aquel que se origina como consecuencia directa de una lesión o de una enfermedad que afecta al sistema somatosensorial y se llama central cuando su causa se encuentra en el sistema nervioso central<sup>12</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de dolor en pacientes con EP no han sido establecidos<sup>13</sup> y se ha sugerido que puede ser debido a una disfunción del sistema nervioso central en el procesamiento nociceptivo<sup>11,14</sup> como lo sugiere

la disminución del umbral para el dolor producido por estímulos de calor en algunos de estos pacientes<sup>10</sup> o a una alteración en la modulación del dolor, por el déficit dopaminérgico en los circuitos gangliobasales-tálamo-corticales<sup>7</sup>.

A pesar de que el dolor neuropático central en EP fue descrito inicialmente en 1921, por Souques<sup>15</sup> como dolor parkinsoniano primario, es un síntoma que ha sido poco estudiado. Por ello es necesario investigar sus características y su tratamiento. En este artículo se revisa de manera sistemática la evidencia existente en la literatura científica sobre los estudios que evaluaron el dolor neuropático central primario en pacientes con EP.

## Metodología

Se realizó una búsqueda y una selección sistemática de los estudios clínicos realizados en pacientes con EP, entre enero de 1986 y septiembre de 2010, que evaluaron el dolor neuropático central primario. La búsqueda cubrió las bases de datos COCHRANE, MEDLINE, EMBASE y LILACS, con combinaciones de los siguientes términos «Parkinson», «dolor», «dolor central», tanto en inglés como en español.

La búsqueda se realizó por medios electrónicos, se analizó el título y el contenido del resumen de los correspondientes artículos; se obtuvo el texto completo de los que se consideraron pertinentes y se revisaron todas las referencias presentadas en cada artículo. Para identificar otros artículos relevantes se consultaron, en forma manual, las siguientes revistas: *Pain*, *Neurology*, *Lancet* y *Movement Disorders*.

## Resultados

Se identificaron 10 artículos<sup>6,10,13,16-22</sup> que estudiaron el dolor en pacientes con EP. Estos estudios incluyeron a un total de 1111 pacientes con EP (390 controles sanos) en quienes se evaluaron las características del dolor. Cinco eran estudios de casos y controles<sup>10,16-18,20</sup> y 5 eran estudios descriptivos<sup>6,13,19,21,22</sup>. Fueron eliminados de la revisión final 5 artículos, así: 3<sup>13,17,20</sup> porque no se relacionaban directamente con pacientes con dolor central, otro<sup>21</sup> porque no precisa el número de pacientes con dolor central, ni tampoco si el dolor central es primario o secundario, y otro<sup>22</sup> porque no describe las características del dolor en los pacientes con dolor central.

Los estudios de casos y controles analizados fueron:

- Djaldetti et al.<sup>10</sup> en un estudio con 51 pacientes cuantificaron y compararon la percepción al dolor en

36 pacientes con EP unilateral con y sin dolor y 15 pacientes con fluctuaciones *off*. Se incluyeron, además, 28 controles sanos. Para medir la intensidad del dolor se usó la escala análoga visual (EAV). El umbral para estímulos táctiles se evaluó mediante filamentos de Von Frey y el umbral para el dolor y las sensaciones térmicas utilizando un dispositivo tipo Peltier. Veintiuno de los pacientes con EP (8 mujeres y 13 hombres) presentaban dolor de tipo neuropático central con características quemantes y picazón. El umbral para el dolor causado por estímulos térmicos fue menor en los pacientes con Parkinson que en los controles y, a su vez, los pacientes con dolor tenían un umbral significativamente más bajo que los enfermos de Parkinson sin dolor. Finalmente, el estudio evidenció que no había diferencias entre los periodos *off* y *on*, en el umbral del dolor por estímulos térmicos de los pacientes con fluctuaciones.

- Defazio et al.<sup>16</sup> llevaron a cabo un estudio con 402 pacientes con EP y 317 controles. La frecuencia de dolor fue significativamente mayor en los pacientes con Parkinson (281; 68,9%) que en los controles (199; 62,8%); por otra parte, el dolor neuropático central fue más frecuente en los pacientes con Parkinson (18; 4,5%) que en los controles (5; 1,6%), asociación reportada como significativa en los resultados obtenidos luego de la evaluación con modelos logísticos retrospectivos que exploraron la presencia, la frecuencia y el tipo de dolor en el momento del estudio y 3 meses previos entre personas con EP y personas controles de la misma edad. En el mismo estudio, en lo concerniente a la respuesta a la medicación, no hubo cambios relacionados en el dolor neuropático con el uso de levodopa.
- Schestatsky et al.<sup>18</sup> estudiaron el dolor en 9 pacientes (3 mujeres y 6 hombres) con EP que presentaban dolor central y los compararon con 9 pacientes con EP sin dolor y 9 controles sanos. En ellos se evaluaron las características de dolor mediante una prueba cuantitativa de sensibilidad utilizando sondas térmicas y se registraron potenciales evocados con láser y respuestas dérmicas sudomotoras inducidas con láser, en los estados *off* y *on*. Se encontró que en condiciones *off* los pacientes con Parkinson y dolor central tuvieron menor umbral al dolor producido por estímulos térmicos, mayor amplitud en los potenciales evocados con láser y menor habituación de las respuestas sudomotoras en la piel inducidas por láser en comparación con los pacientes con Parkinson sin dolor y los controles sanos. Las anomalías fueron mayores en el lado afectado. Después de la ingestión de levodopa, las anomalías, en general, disminuyeron.

Los estudios descriptivos encontrados, aunque con muchas limitaciones propias del diseño, ameritan algunos comentarios.

Tinazzi et al.<sup>19</sup> estudiaron retrospectivamente la asociación de dolor con complicaciones motoras en 117 pacientes (67 mujeres y 50 hombres) con EP. Los pacientes fueron interrogados sobre la presencia de dolor en el tiempo del estudio y en los 2 meses previos al inicio del estudio, y sus diferentes variables asociadas; 47 pacientes (40%), 28 mujeres y 19 hombres, informaron la presencia de dolor. Solamente se identificó dolor neuropático de tipo central en 2 pacientes que calificaron su intensidad como 8 en la

prueba EAV, sin evidencia en ninguno de ellos de acatisia. El dolor central en estos 2 pacientes no se eliminó con la administración de levodopa.

Beiske et al.<sup>6</sup> evaluaron las características clínicas del dolor en 176 pacientes con EP, mediante un examen clínico y una entrevista estructurada, junto con la aplicación de cuestionarios estandarizados. Se encontró que 146 pacientes (83%) reportaron dolor, de la siguiente forma: dolor musculoesquelético en 103 pacientes (70%), distónico en 59 pacientes (40%), dolor neuropático radicular en 30 pacientes (20%), y dolor neuropático central en 15 pacientes (10%). Los autores no encontraron asociación entre la presencia de dolor y la edad de los pacientes, la duración o la severidad de la enfermedad. El único predictor significativo de dolor fue el sexo femenino.

## Discusión

El dolor en los pacientes con EP es frecuente, pero ha sido poco investigado. En estos pacientes se han descrito dos tipos de dolor que están relacionados directamente con la enfermedad: distónico y no distónico, según que sean causados o no, por la alteración musculoesquelética característica de la enfermedad<sup>16</sup>.

Entre los dolores de origen no distónico, el dolor neuropático central es, al parecer, el menos estudiado y con frecuencia pasa inadvertido, lo que lleva a que algunos pacientes no tengan la analgesia adecuada. En la presente revisión, solamente se identificaron 5 estudios en los que se describieron las características del dolor en 764 pacientes con EP. De ellos, 65 (8,5%) fueron diagnosticados como casos de dolor neuropático central primario.

Las descripciones más frecuentes del dolor central, dadas por los pacientes en 4 de los 5 estudios, son de tipo ardor, picazón, quemazón y hormigueo, constante, usualmente localizado en el lado motor afectado, especialmente en el estado *off*, sin déficit sensorial, ni limitado a un dermatoma o a una distribución neurológica específica. El estudio de Defazio et al.<sup>16</sup> menciona el diagnóstico de dolor central, pero no describe las características de ese dolor en sus pacientes.

Aunque no está definida la causa del dolor central en los pacientes con EP, se ha sugerido que las alteraciones del sistema extrapiramidal podrían llevar también a alteraciones en el procesamiento de la información nociceptiva a nivel del tálamo<sup>10</sup>, o a circuitos neurales aberrantes que generarían un dolor tipo *kindling*, ya que existen evidencias de la participación de los ganglios basales en el control de aspectos discriminativos, cognitivos y afectivos de la nocicepción<sup>23,24</sup>. Así, los pacientes con EP y dolor tienen un umbral para el dolor producido por estímulos de calor, significativamente menor que el de los pacientes con EP sin dolor y que el de los controles sanos<sup>10</sup>.

Por otra parte, se ha encontrado en pacientes con EP y dolor central primario, falta de habituación de las respuestas simpáticas sudomotoras ocasionadas por estímulos dolorosos repetitivos, lo que sugiere una alteración en el control de los impulsos nocivos sobre los centros vegetativos<sup>18</sup>. Sin embargo, otros estudios no han mostrado diferencias del umbral entre pacientes de EP, con dolor y sin dolor<sup>17</sup>.

En los estudios revisados, no es clara la relación del dolor central con los períodos *on* y *off*. Schestatsky et al.<sup>18</sup> y Brefel-Courbon et al.<sup>25</sup> encontraron que en condiciones *off* los pacientes con EP y dolor central tuvieron menor umbral al dolor producido por estímulos térmicos, mientras que Djaldetti et al.<sup>10</sup> no hallaron dichas diferencias, entre los períodos *off* y *on*. Además, utilizando tomografía por emisión de positrones en pacientes con EP sin dolor, durante el estado *off* se encontró un aumento, inducido por estímulos dolorosos, de la activación en las cortezas insular y prefrontal derechas, y en la corteza cingular izquierda, comparado con sujetos controles, lo que permite sugerir un aumento en la activación de áreas centrales relacionadas con el procesamiento de la información nociceptiva, en los pacientes con EP. En estos mismos pacientes, se observó que la administración de L-Dopa reducía, de manera significativa, la activación descrita<sup>25</sup>. Sin embargo, otros estudios no han demostrado efecto analgésico de la L-Dopa en los pacientes con EP y dolor central primario, por lo que se considera que este dolor debe tener causas diferentes a las de una simple alteración dopaminérgica<sup>10</sup>.

## Conclusiones

El dolor central es uno de los tipos de dolor que se presentan en los pacientes con EP. Debido a que su incidencia y su prevalencia no son elevadas, con frecuencia pasa inadvertido y, por consiguiente, los pacientes afectados no reciben tratamiento analgésico adecuado, lo cual incrementa su padecimiento. Este dolor es de tipo quemante, de inicio espontáneo, con períodos de exacerbación, pobremente localizado y usualmente más intenso en el lado motor más afectado que en el menos afectado. No se ha demostrado que el tratamiento con L-Dopa tenga efectos analgésicos sobre este dolor.

La fisiopatología del dolor central primario en pacientes con EP no está definida, pero se plantea una posible alteración en el control del sistema nociceptivo debido a la disminución de los niveles de dopamina en los ganglios basales o a circuitos neurales aberrantes que generarían un dolor tipo *kindling*. Por lo anterior, se requieren estudios futuros que permitan un mejor conocimiento de esta patología, en beneficio de este tipo de pacientes.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Yang Y, Lu B. Mitochondrial morphogenesis, distribution, and parkinson disease: insights from PINK1. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68:953–63.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1044–53.
- Wooten GF, Currie LJ, Bobbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:637–9.
- Ford B. Parkinson disease: Pain in Parkinson disease: the hidden epidemic. *Nature Rev Neurol*. 2009;5:242–3.
- Snider S, Fahn S, Isgreen W, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*. 1976;26:423–9.
- Beiske A, Svensson E, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*. 2009;141:173–7.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5:63–72.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14:223–36.
- Quinn N, Koller W, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet*. 1986;1:1366–9.
- Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2004;62:2171–5.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Movt Disord*. 2010;25: S98–103.
- Treede R, Jensen T, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neurophatic pain: redefinition and grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70: 1630–5.
- Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1:45–9.
- Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15:14–20.
- Souques MA. Des douleurs dans la paralysie agitante. *Rev Neurol (Paris)*. 1921;37:629–33.
- Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol*. 2008;65:1191–4.
- Mylius V, Engau M, Teepker M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:24–8.
- Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, Valdeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:2162–9.
- Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:822–5.
- Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: A study with CO2 laser evoked potentials. *Pain*. 2008;136:117–24.
- Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32:462–9.
- Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:11–3.
- Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*. 1995;60:3–38.
- Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia—insights gained through human functional imaging. *Molecular Pain*. 2010;6:27.
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, et al. Effect of Levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2005;20:1557–63.