



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

“TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PARA EL DOLOR EN MODELOS
PARKINSONIANOS”

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

DANIEL ISAIAS MORALES GONZÁLEZ

ASESORES:

Dr. Pedro Sánchez Aparicio
Dr. José Antonio Ibancovich Camarillo
Dr. Alfonso Alfaro Rodríguez



Toluca, México. Marzo de 2023

TÍTULO

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA EL DOLOR EN MODELOS
PARKINSONIANOS**

Índice

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN	8
REVISIÓN DE LITERATURA	9
1.- Historia de la Enfermedad de Parkinson	9
2.- Incidencia y distribución de la Enfermedad de Parkinson en el mundo	10
3.- Enfermedad de Parkinson.....	11
3.1. Dopamina y su relación con la Enfermedad de Parkinson.....	11
3.2. Síntomas motores y no motores	12
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
Específicos	17
MATERIAL Y MÉTODO	18
Metodología para desarrollo de revisión bibliográfica cualitativa	18
RESULTADOS	19
Capítulo 1.-Parkinson.....	19
1.1.- Síntomas	20
1.2.- Diagnóstico:.....	21
Capítulo 2.- Dolor en la enfermedad de Parkinson.	22
2.1. Dolor neuropático y nociceptivo en la Enfermedad de Parkinson.....	24
Capítulo 3.- MODELO PARKINSONIANO.	27
3.1.- Dolor en modelos parkinsonianos	31
Capitulo 4.- Tratamientos.....	36
4.1.- Tratamiento para distintos tipos de dolor en pacientes con enfermedad de Parkinson...38	
4.2 Analgésicos	40
Comentarios	43
LITERATURA CITADA.....	45

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Parálisis agitante de James Parkinson	9
Figura 2. Ruta dopaminérgica (adaptado de Blaus, 2017).	20
Figura 3. Inyección de neurotóxico en modelo murino (adaptado de Gómez-Benito, 2020).	28
Figura 4. Acción de la 6-hidroxidopamina (adaptado de Prasad, 2020).....	28

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de Hoehn-Yahr de los estadios evolutivos de la Enfermedad de Parkinson.	13
Cuadro 2. Síntomas motores y no motores de la Enfermedad de Parkinson.	13
Cuadro 3. Clasificación de Braak estructuras afectadas en la Enfermedad de Parkinson.	14
Cuadro 4. Clasificación de Ford para dolor en EP.	26
Cuadro 5. Origen neurotóxico de modelos parkinsonianos.	30
Cuadro 6. Escalas subjetivas de dolor.	32
Cuadro 7. Escala grimace de dolor.	33
Cuadro 8. Analgésicos utilizados en Parkinson.	40

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson corresponde a un trastorno de tipo Neurodegenerativa caracterizada por disminuir la producción del neurotransmisor Dopamina por la destrucción de las neuronas generadoras de este, lo que determina signos clínicos que pueden ser motores y no motores. Los signos motores son movimientos involuntarios, rigidez y lentitud de movimientos voluntarios. Los no motores más trascendentes que modifican drásticamente la vida de los pacientes son el dolor constante, así como la sintomatología digestiva, cognitiva y sensorial. Esto se convierte en un problema de salud pública en el mundo al ser la segunda enfermedad neurodegenerativa que afecta a la población, principalmente a los seres humanos mayores de 50 años. Para poder entender con más detalle los problemas de dicha enfermedad, se hace uso de modelos animales, destacando los ratones, la mosca *Drosophila melanogaster* y primates. No obstante, el principal modelo Parkinsoniano es el murino por la exactitud de las lesiones respecto al ser humano. A estos se les conoce como modelos Parkinsonianos, los cuales han tomado gran importancia para el estudio de esta enfermedad, ya que se ha logrado replicar de manera muy específica la sintomatología de la enfermedad y gracias a esto, existen distintos modelos para la replicación de la Enfermedad de Parkinson. Se realizó una revisión bibliográfica sobre la actualidad de los modelos parkinsonianos con el objetivo de comprender la importancia de los modelos parkinsonianos y los distintos tratamientos farmacológicos. Como resultado de la revisión, se obtuvieron 4 capítulos, los cuales contienen datos precisos que ayudan a comprender la importancia, origen y clasificación de los modelos Parkinsonianos y su tratamiento farmacológico. En el Capítulo 1 se describe la Enfermedad de Parkinson, sintomatología y diagnóstico. El capítulo 2 aborda el dolor en los pacientes durante la enfermedad y las variantes que se presentan en los pacientes. En el Capítulo 3 en él nos adentraremos en el dolor presentado por los parkinsonismos en estos. y finalmente, en el Capítulo 4 se desglosan los tratamientos de dolor más actuales en modelos animales parkinsonianos. Los modelos animales en el estudio de la enfermedad de Parkinson toman una gran importancia para la investigación de nuevos tratamientos y medicamentos que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Por la causa de que los tratamientos utilizados son vitalicios, causan una gran variedad de efectos secundarios en el paciente, afectando su calidad de vida, por lo que, es de suma importancia el conocimiento del origen de estos, ya que existen distintos animales y métodos de provocar el efecto deseado para la experimentación dependiendo lo que se busque, con las opciones de tener síntomas, lesiones o expresión genética diferentes al llevar a cabo la elección correcta, tratando de lograr una experimentación con bienestar para el animal. El estudio de distintos fármacos o tratamientos para el control del dolor en modelos parkinsonianos tiene la finalidad de mejorar la calidad de vida en los pacientes, de ahí la importancia de explorar nuevas alternativas farmacológicas de analgesia. Es importante conocer y concentrar en un solo documento, las diferentes opciones existentes para el control y tratamiento de dolor en modelos Parkinsonianos debido a la variedad de tipos de dolor en estos, lo que hará que los tratamientos sean cada vez más específicos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson se define como un trastorno donde se pierde funcionalidad en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, donde no se produce suficiente dopamina con síntomas persistentes que afectan el equilibrio, coordinación, rigidez (secretaría de Salud, 2018). En los pacientes con dicha enfermedad hay presencia de dolor, recientemente la Real Academia Española definió este proceso como una sensación de molestia y aflicción en el cuerpo, ya sea por causa interior o exterior (RAE, 2021). Para poder realizar estudios que ayuden a entender la fisiopatología y la eficacia de los tratamientos, es necesario contar con un modelo animal específico para la enfermedad de Parkinson al que, se le denomina modelo parkinsoniano. El principal modelo animal utilizado en la enfermedad de Parkinson son los roedores, en los cuales, para lograr la semejanza de la patología, se lleva a cabo mediante una lesión unilateral del área del núcleo nigroestriado con una inyección de 6-hidroxidopamina. Mientras que, en otro modelo animal como los primates, se administran inyecciones de 1-metil-4fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina. En ambos casos, se presentan similitudes neuroquímicas e histológicas a las descritas en la enfermedad de Parkinson de seres humanos. La modificación en la transmisión dopaminérgica es de gran utilidad para el estudio de los ganglios basales y la actividad parkinsoniana en los mecanismos que afectan las neuronas dopaminérgicas, así como la eficacia de tratamientos neuroprotectores (Luquin, 2000). En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson sigue la tendencia de la administración de neuroprotectores a nivel cerebral y en medicamentos que modifican el curso de la enfermedad, evitando los síntomas motores y no motores (Estrada *et al.*, 2011). Con base en los elementos antes descritos, esta tesina tuvo como objetivo realizar una revisión bibliográfica para abordar los aspectos básicos que favorecen el entendimiento de los modelos parkinsonianos, los procesos de dolor y los tratamientos farmacológicos que se han empleado inicialmente.

REVISIÓN DE LITERATURA

1.- Historia de la Enfermedad de Parkinson

En 1817 James Parkinson describió por primera vez la enfermedad denominada parálisis agitante donde menciona las principales características de esta, aun desconociendo los procesos por los que se originaban (Celaya, 2019). Posteriormente Jean Martin Charcot designaría este padecimiento como Enfermedad de Parkinson, al mismo tiempo que realizó descripciones más precisas y la diferenciación con la epilepsia (Palacios, 2021). Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida de las neuronas encargadas de producir uno de los neurotransmisores más importantes para los mamíferos, la dopamina.

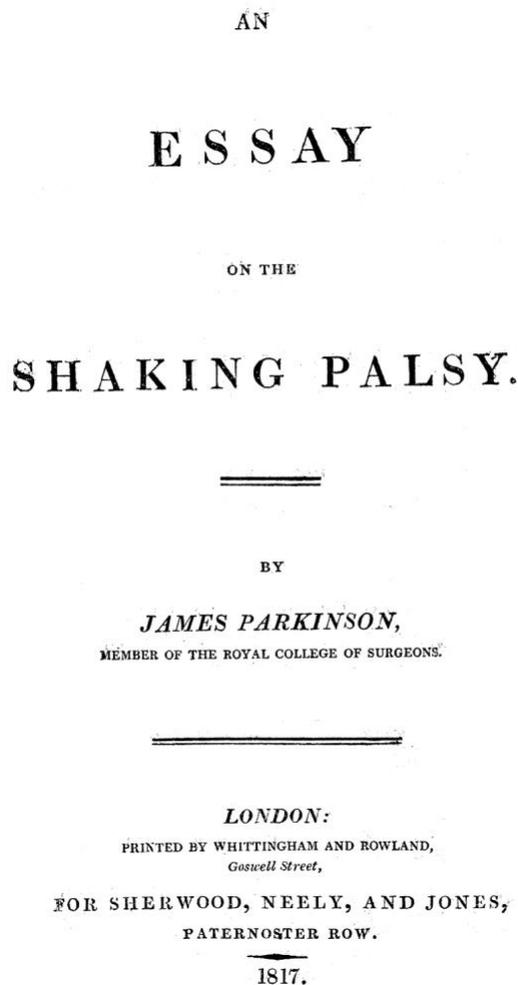


Figura 1. Parálisis agitante de James Parkinson (Wellcome, 2018).

2.- Incidencia y distribución de la Enfermedad de Parkinson en el mundo

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad de Parkinson afecta a 1 de cada 100 personas mayores de 60 años. En el mundo, 4.6 millones de personas sufren de enfermedad de Parkinson y se prevé que esta cifra de afectados aumentará hasta 8 e incluso 9 millones para el año 2030 siendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más común (Dorsey *et al.*, 2005). Se presenta comúnmente en personas de 50 años en adelante, con una frecuencia ligeramente más alta en hombres (Elizabeth *et al.*, 2010), aunque puede presentarse en adultos jóvenes desde los 30 años y rara vez en más jóvenes (EDPA, 2009). México es uno de los países con más incidencias de Parkinson en el mundo con 500 mil casos nuevos al año con un aumento en la incidencia en los últimos 10 años (INEGI, 2013). Respecto a la incidencia anual, fue de 8.2 en 2014, 10.4 en 2015, 11.4 en 2016, 12.7 en 2017 y 10.8 en 2018 por 100 000 habitantes. Observamos un incremento exponencial en la incidencia después de los 60 años, donde la incidencia anual fue de 3.5 en adultos menores de 60 años, de 26.9 en aquellos entre 60 y 64 años, y de 65.9 por 100 000 habitantes en mayores de 65 años. Calculamos que la incidencia de EP aumente de 6.7 en 2014 a 14.9 por 100 000 habitantes en 2023 (Martinez-Ramirez 2022).

La enfermedad de Parkinson es actualmente el trastorno neurológico que aumenta de manera más rápida en cuestión de discapacidad y defunciones producidas, ya que la prevalencia se ha duplicado en los últimos 25 años a nivel mundial, puesto que en el año 2019 causó 329,000 decesos que equivale a un aumento de poco más del 100% que en el año 2000 lo que actualmente determina de 100 a 200 casos por cada 100,000 habitantes (World Health Organization,2022).

En México la población adulta mayor se encuentra en el 8,5% y se proyecta un crecimiento al 22,5% para el 2050. Lo que supone una transición epidemiológica importante en el país, debido a esto la enfermedad de Parkinson supone un problema de importancia para el país, ya que es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, únicamente superada por los casos de la enfermedad de Alzheimer. Actualmente se observa en México una prevalencia de entre 40 y 50 casos por cada 100,000 habitantes y con un importante número de casos subdiagnosticados (Secretaría de Salud, 2015). Para 2022, el último reporte epidemiológico del año 2022 se

diagnosticaron semanalmente 112 casos nuevos y un aumento anual de 7624, que equivale a un 20% más de casos diagnosticados que en el año 2021. En el Estado de México se diagnosticaron en 2022 un total de 551 casos siendo el 13% de los casos a nivel nacional, con un índice semanal de 7 casos (Secretaria de Salud, 2023).

3.- Enfermedad de Parkinson

Es un trastorno neurodegenerativo progresivo patológicamente caracterizado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta (Snc) y la presencia de inclusiones proteicas denominadas cuerpos de Lewy. Anteriormente, la enfermedad se consideraba en gran medida como un trastorno del movimiento, caracterizado clásicamente por una tétrada de déficits motores, que incluyen temblor en reposo, bradicinesia, inestabilidad postural y rigidez del cuello, el tronco y las extremidades. Sin embargo, ahora se entiende que la enfermedad de Parkinson es un trastorno multisistémico (Tansey *et al.*, 2022). Es una de las enfermedades neurológicas degenerativas musculares idiopáticas más comunes que afecta a diferentes culturas y razas en todo el mundo (EDPA, 2009).

3.1. Dopamina y su relación con la Enfermedad de Parkinson

La dopamina pertenece al grupo de las catecolaminas cuya sustancia corresponde a un neurotransmisor (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000). Respecto al conocimiento general de la dopamina, se sabe que es sintetizada a partir de un precursor, el aminoácido L-tirosina y mediante procesos de hidroxilaciones se obtiene la L-dopamina, cuya sustancia se descarboxila para dar lugar a la dopamina (Lorenzo *et al.*, 2015). Es conocido que dicho neurotransmisor es distribuido mediante 4 vías, cada una de ellas es responsable de llevar a cabo una serie de tareas: nigroestriada que se va de la sustancia *nigra* hacia el cuerpo estriado y se encarga del movimiento; mesocortical que va del área tegmental ventral (VTA) a la corteza prefrontal y es responsable de las emociones; la mesolímbica que va del VTA al núcleo acumbens y se encarga de la estimulación, emoción y sensación de remuneración; y finalmente la tuberoinfomandibular que va del hipotálamo a la zona infomandibular involucrada en la producción de la hormona prolactina.

3.2. Síntomas motores y no motores

Después de varios años de estudio de la enfermedad parkinsoniana, actualmente se conoce que la evolución de la enfermedad puede ser desglosada en 7 fases con dos categorías de síntomas, los motores y los no motores, mismos que han sido clasificados por autores como Hoehn-Yahr (Cuadro 1). A la fecha es posible identificar síntomas motores cardinales en la enfermedad de Parkinson: rigidez, bradicinesia y trastorno en reflejos posturales (Elizabeth *et al.*, 2010), el cual ha sido denominado el periodo "on" de la enfermedad. Sin embargo, también han sido identificados otros síntomas motores que se presentan en las extremidades y a nivel de los músculos de la cara, solo por mencionar algunos, y se presentan durante toda la vida del paciente como: disartria e hipomimia conocida como la disminución de movimientos; acinesia o incapacidad de iniciar los movimientos (Chávez-León *et al.*, 2013), estos se presentan durante el periodo "off" de la enfermedad. Los síntomas en comento han sido desglosados en el cuadro 2.

Cuadro 1. Clasificación de Hoehn-Yahr de los estadios evolutivos de la Enfermedad de Parkinson.

Fases	Característica
Fase 0	<ul style="list-style-type: none"> • Personalidad premóvida
Fase premotora	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de olfato, estreñimiento, depresión, trastorno del sueño
Fase motora o clásica	<ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, temblor, rigidez, trastornos posturales
Fase tardía o complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones motoras: Fluctuaciones, discinesias y rigidez
Complicaciones psiquiátricas	<ul style="list-style-type: none"> • Psicosis, trastornos del control de impulsos
Complicaciones sensitivas y perceptivas	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor, trastornos de la visión
Complicaciones cognitivas	<ul style="list-style-type: none"> • Demencia

Cuadro 2. Síntomas motores y no motores de la Enfermedad de Parkinson.

Síntomas motores	Síntomas no motores
Rigidez muscular	Dolor
Bradicinesia	Problemas gastrointestinales
Pérdida de equilibrio	(hipersialorrea, disfagia,
Inestabilidad postular	estreñimiento, vómito)
Postura flexionada	Trastornos del sueño
Hipomimia	Cansancio/insomnio
Acinesia	Ansiedad
Aumento en salivación y sudoración	Depresión
Alteraciones en la postura y la marcha	Confusión
	Demencia/psicosis
	Cambios en el peso
	Problemas sensitivo-motores
	Trastornos de la vista y olfato

Si bien es cierto, la enfermedad de Parkinson ha sido considerada como una enfermedad predominantemente motora y durante la evolución del proceso degenerativo se ha asociado a una serie de alteraciones no motoras en los que se incluyen los síntomas

autonómicos, cognitivos, psiquiátricos, trastornos del sueño, conductuales y sensitivos, disfunción autonómica y dolor (Less *et al.*, 2009; Parada- Barroso *et al.* 2012; Moreno *et al.*, 2012; Santos-García *et al.*, 2012). Sin embargo, ninguno de estos se utiliza para diagnosticar la enfermedad de Parkinson, en este sentido, se puede comentar que los pacientes son infradiagnosticados (Elizabeth *et al.*, 2010). Un problema que se tiene consiste en la detección tardía de los síntomas de tipo no motor, los cuales pueden derivar en la mala calidad de vida en el paciente enfermo y un aumento general en el costo del tratamiento (EDPA, 2009). El aumento en los síntomas no motores puede vincularse a los cambios patológicos en las estructuras anatómicas que se lesionan durante el avance de la enfermedad, la primera de ellas corresponde al bulbo olfatorio, así como los principales núcleos productores de dopamina de la sustancia negra en su región pars compacta, además de diferentes áreas de la corteza, en este sentido Braak ha realizado la clasificación de las estructuras que son afectadas por la enfermedad de Parkinson (cuadro 3).

Cuadro 3. Clasificación de Braak estructuras afectadas en la Enfermedad de Parkinson.

Estructuras	Síntomas
Bulbo olfatorio y bulbo raquídeo	Anosmia, estreñimiento
Núcleos del raffe y <i>locus coeruleus</i>	Depresión, hipotensión, disautonomía
Sustancia nigra	Síndrome acinético-rígido
Cortez mesotemporal, neocortex intacta amígdala	Amnesia, alucinaciones
Neocortex temporal	Amnesia, alucinaciones
Otras áreas de la corteza	Déficits corticales, demencia, ceguera cortical

En relación a los síntomas no motores, estos tienen una alta prevalencia en todos los estadios y periodos de la enfermedad (Chaudhuri *et al.*, 2006; Chaudhuri y Schapira,

2009), cabe señalar que estos son los que determinan la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad de Parkinson ya que conllevan a un mayor riesgo para su salud (Forssa *et al.*, 2018; Beiske *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2013), entre los síntomas no motores, el dolor es el más común y pocas veces tratado (Glustein, 2015), además la prevalencia de dolor y tipo de dolor asociado a la Enfermedad Parkinsoniana es variable entre pacientes (Santos-García *et al.*, 2010). Respecto a esta información, es conocido que del 40 al 83 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson hacen referencia a la presencia de dolor, y el 41% de ellos no refieren tratamiento analgésico (Snider *et al.*, 1976).

JUSTIFICACIÓN

En México, los pacientes con Enfermedad de Parkinson aumentan cada año, el 83% de ellos presentan un tipo de dolor que no siempre es tratado por el médico. Actualmente, se desconoce el mecanismo nociceptivo que se activa en la Enfermedad de Parkinson y los modelos animales actuales solamente evalúan el dolor agudo, lo que no ofrece un seguimiento consecutivo de los signos. Los pacientes con esta enfermedad pueden presentar dolor, pero con distintos orígenes, por lo tanto, los tratamientos que deben ser ofrecidos a estos pacientes, deben ser acorde al tipo de dolor. Para eso, se están empleando una diversidad de modelos animales con dolor de diferente origen a fin de administrar en ellos distintos tratamientos y hacer más eficiente la terapia contra el dolor en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica que permita abordar los aspectos básicos para entender al modelo parkinsoniano, los procesos de dolor y los tratamientos farmacológicos que se han empleado inicialmente en modelos animales.

Específicos

Como derivado de la revisión, realizar capítulos en la que se incluyan las características más importantes de la enfermedad, el proceso del dolor y los tratamientos aplicados en los animales empleados como modelos animales.

MATERIAL Y MÉTODO

Metodología para desarrollo de revisión bibliográfica cualitativa

Se realizó una búsqueda en PubMed (Centro Nacional de Información sobre Biotecnología, Biblioteca Nacional de Estados Unidos, Bethesda, MD) y SCOPUS (Elsevier Inteligencia Investigación) desde su creación el 26 de mayo de 2015 hasta la fecha. Los documentos compilados incluyeron estudios de tipo transversal y longitudinal, además de revisiones y estudios experimentales que involucraron el conocimiento o desarrollo de investigaciones en las que se redactó sobre la enfermedad de Parkinson, sus secuelas, el dolor, y los tratamientos farmacológicos en los distintos modelos parkinsonianos tanto vertebrados e invertebrados.

El resultado de la búsqueda permitió obtener una determinada cantidad de estudios científicos, por lo cual, se emplearon palabras clave para reducir la cantidad de información disponible. Destacando Parkinson, modelos animales, ratas, tratamientos farmacológicos. De la información obtenida, se realizó una selección de las investigaciones enfocadas específicamente a evaluar las características propias de la enfermedad y los tratamientos. En modelos animales como ratas y primates, los documentos obtenidos fueron el resultado de la revisión y análisis de los títulos, y en su caso se eliminaron manuscritos que se repetían. Los resultados obtenidos del análisis de la información fueron integrados en capítulos, El capítulo 1.- Generalidades de la Enfermedad de Parkinson, Capítulo 2.- Importancia de la Dopamina en la Enfermedad de Parkinson, Capítulo 3.- Síntomas de la Enfermedad de Parkinson, Capítulo 4.- Tipos de dolor en la Enfermedad de Parkinson, Capítulo 5.- Tratamientos en modelos animales.

Capítulo 1.-Parkinson.

La Enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más común en el mundo, este causa alteraciones del comportamiento motor y no motor, degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriatal, agregación y diseminación de α -sinucleína y neuroinflamación acompañada de la ruptura de la barrera hematoencefálica (Delgado, 2022) dentro de los efectos etiológicos de la enfermedad se describen mecanismos de lesión como la liberación de radicales libres de oxígeno causados por la descomposición de la dopamina así como la función alterada de las mitocondrias en las neuronas afectadas, también se menciona una homeostasis de calcio alterada, así como la neurodegeneración por causa de neuroinflamación (Cruz, 2020).

La etiología de la Enfermedad de Parkinson no es exacta, aunque se le puede atribuir a dos factores, donde ninguno es determinante, las causas ambientales y genéticas (Fátima, 2015), pero la teoría más aceptada es una interacción de expresión genética, agentes medioambientales, pero sobre todo cambios moleculares, celulares y funcionales que son consecuencia del envejecimiento, ya que la gran mayoría de los casos de Parkinson se presentan después de cierta edad (Rodríguez, 2020).

Las restricciones que trae el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson se llevan en los distintos ámbitos de la vida del paciente. Ya que presentaran problemas en la realización de actividades corporales, cognitivas, psicológicas, sociales y económicas (Mendieta, 2021).

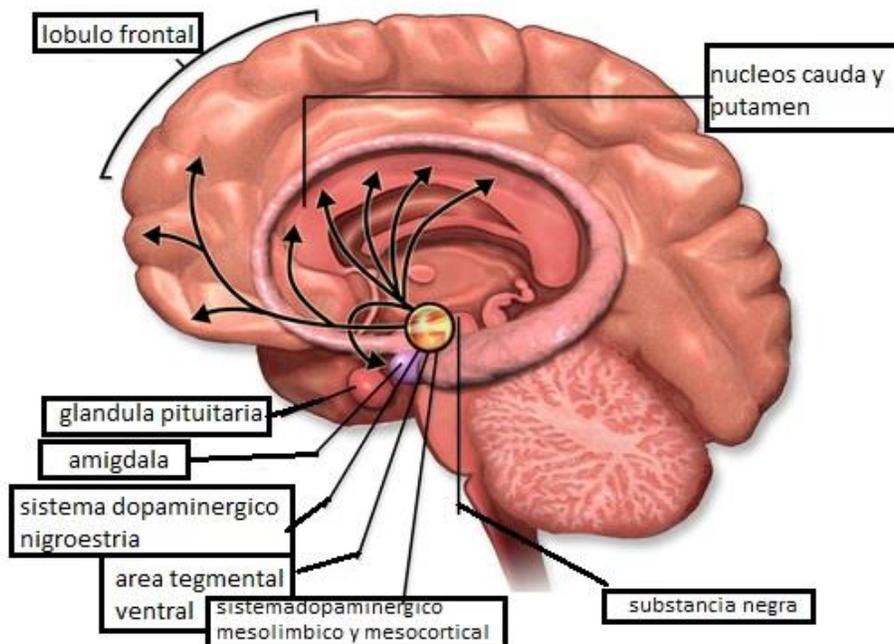


Figura 2. Ruta dopaminérgica (adaptado de Blaus, 2017).

1.1.- Síntomas

La enfermedad de Parkinson suele diagnosticarse al momento en el que se presentan los síntomas motores, estos síntomas aparecen cuando hay una pérdida del 50% de neuronas dopaminérgicas en la SNpc y el 80% de la dopamina en el núcleo estriado, la lesión patognomónica de la enfermedad de Parkinson es la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy, compuestos principalmente de agregados proteicos de α -sinucleína (Delgado, 2022).

Dentro de las fases de evolución de la Enfermedad de Parkinson se pueden distinguir varios síntomas que atienden al padecimiento, los cuales se pueden dividir en dos grupos generales, siendo los síntomas motores y los no motores.

Los síntomas Motores comienzan de manera sutil y evolucionan generalmente de manera lenta y progresiva, los principales síntomas que presenta una persona afectada por el Parkinson son rigidez muscular, bradicinesias, inestabilidad postural, así como fatiga y otros problemas (Flores, 2021).

La sintomatología No Motora se diagnostica bajo ciertos criterios clínicos, aunque conforme avanza la enfermedad suelen ser notorios y frecuentes, los principales son

síntomas genitourinarios, cognitivos, autonómicos sexuales y problemas de sueño, lo que genera que sean los síntomas que impactan de mayor manera la calidad de vida de los pacientes con Parkinson. La presencia de sintomatología cognitiva y genitourinaria suele ser un indicador de progresión rápida de la enfermedad y de esta manera empeorando el pronóstico (Salles, 2020). Respecto a la presencia de sintomatología psiquiátrica se puede observar en un 61% de los enfermos de Parkinson, los síntomas más comunes son la depresión que presentan poco más del 38% de los pacientes, así como las alucinaciones y la ansiedad con 26,6% y 20.1% respectivamente que generalmente estos se presentan en los estadios de “Off” de la enfermedad (Moura, 2021).

1.2.- Diagnóstico:

Para diagnosticar la Enfermedad de Parkinson se establece desde la evaluación clínica por la presencia de síntomas, como la rigidez asimétrica, bradicinesia asimétrica y la pérdida de equilibrio, ya que son los primeros síntomas visibles, esto da un posible diagnóstico (Cruz, 2020). Para posteriormente realizar una prueba de imagen para realizar el diagnóstico diferencial y descartar patologías estructurales, así como la existencia de estudios funcionales como la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) para análisis de la vía neuronal postsináptica y para la evaluación presináptica existe la tomografía con emisión de I-ioflupano (DaTSCAN) que ayuda a la detección de la pérdida de células nigroestriales con sensibilidad del 98%. También existen las llamadas pruebas farmacológicas, el test de levodopa y test de la apomorfina. Con la desventaja de no diferenciar entre Enfermedad de Parkinson o algún otro síndrome parkinsoniano (Roca, 2021). La única manera de confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es la confirmación histopatológica de cuerpos de Lewy que no se puede obtener de manera *in Vivo*, únicamente se obtiene en casos Post-mortem (Casanova, 2022).

Capítulo 2.- Dolor en la enfermedad de Parkinson.

Al día de hoy la definición medica con mayor aceptación sobre el Dolor es la descrita por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), que textualmente refiere: *“una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño potencial a tejidos, o descrito en términos de dicho daño”* (Merskey y Bogduk, 1994; IASP, 2019), aunque la estimulación de receptores nociceptivos ha sido referido sin evidencia de tejidos dañados o somatosensorial (Trouvin y Perrot, 2019). Buscando la óptima comprensión en el tema de dolor, se han incorporado seis notas claves que facilitan su estudio:

1. El dolor es una experiencia personal influenciada por factores biológicos, psicológicos y sociales.
2. El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes.
3. A través de sus experiencias de vida, los individuos aprenden el concepto de dolor.
4. Debe respetarse el relato o descripción sobre una experiencia dolorosa.
5. Aunque el dolor suele tener un papel adaptativo, puede tener efectos adversos sobre la función y el bienestar psicosocial.
6. La descripción verbal es sólo uno de los varios comportamientos para expresar dolor (Raja *et al.*, 2020). El último punto da pie al reconocimiento de que la incapacidad de comunicarse verbalmente no evita que un individuo esté experimentando dolor, lo cual aplica a humanos con la incapacidad de comunicación sea por proceso de crecimiento o discapacidad, e incluso animales no humanos (Williams y Craig, 2016; Alamrew y Fesseha, 2020).

En el campo de la medicina veterinaria, se vuelve complicado establecer este concepto. En la búsqueda de esto, Zimmerman (1986) refiere al dolor como *“una experiencia sensorial aversiva causada por un daño real o potencial que provoca reacciones vegetativas y protectoras, resultando en un conocimiento aprendido que puede modificar la conducta de cierta especie”*. Años posteriores, Sneddon (2009) y Sneddon *et al.* (2014), refieren que los animales que experimentan situaciones de dolor aprenderán a evitar ese estímulo nocivo de la manera mas veloz que demostrarán cambios que tendrán como

objetivo protegerse, reducir el daño, prevenir que la lesión vuelva a ocurrir y mejorar la recuperación.

Los estudios sobre percepción del dolor y su neurobiología agregan entendimiento, que describen elementos sensorios, emocionales, cognitivos, conductuales y sociales (Bourne *et al.*, 2014; Williams y Craig, 2016; Vats *et al.*, 2020). El inicio, localización, intensidad, tipo y duración del estímulo, provee información con base sensorial (Walters, 2018). El sistema nervioso central es la base para las funciones emocional-afectivo (SNA), relacionándose con el sistema cardiovascular y respiratorio, o con cambios gastrointestinales y con la sensación de bienestar individual; en contraparte la parte cognitivo-evaluativo apoya la magnitud en la percepción de estímulos (Lorenz *et al.*, 2011; Shilo *et al.*, 2014; Duke-Novakovski *et al.*, 2016; Alamrew y Fesseha, 2020).

Una situación dolorosa continúa sin ser general ya que varía de un individuo a otro, lo que menciona la IASP (2019) es una experiencia individual. Mediada por las rutas neurales que intervienen el desarrollo, conducción y modulación del dolor (Bosmans *et al.*, 2009) las vías que activan el arco nociceptivo son la transducción, transmisión, modulación, proyección y percepción (Lindley, 2021). Estos elementos del dolor actúan de la misma manera en animales y humanos, por lo que se tiene la certeza de la capacidad de sufrir, lo que convierte a los animales en criaturas sensibles, por lo que en distintos países se han creado legislaciones que protegen del sufrimiento a los animales (Dong-Ho *et al.*, 2017). Al tener una sensación de dolor los animales, tienen diversas respuestas: psicológicas, hemodinámicas, metabólicas y neuroendócrinas que logran provocar efectos perjudiciales en periodos perioperatorios (Hernández *et al.*, 2021), afectando severamente la salud y capacidad de recuperación de manera efectiva después de un estímulo nocivo. por lo que se concluye que el dolor no controlado causara estrés, disminuye la calidad de vida, aumenta la aparición de fenómenos de sensibilización derivados de un estímulo nocivo de cualquier tipo, aumentando la recuperación a través del tiempo al igual que los tiempos de cicatrización e incluso producir automutilaciones, además de alterar el patrón ventilatorio creando un intercambio gaseoso inadecuado, incrementando con ello la morbi-mortalidad de los pacientes (Goich e Iturriaga, 2004; Dowing, 2009; Lorenz *et al.*, 2011; Hernández *et al.*, 2019).

El dolor, es un concepto inexpresable que existirá siempre y cuando, un individuo manifieste dolor dentro de una evaluación (Carneiro *et al.*, 2011). Por lo que es importante evaluar y manejar de la mejor manera el dolor dentro de la práctica veterinaria obteniendo beneficios de bienestar y disminuyendo las complicaciones en el tratamiento del paciente y al médico le brinda mayor seguridad en la práctica (Lamont, 2008).

2.1. Dolor neuropático y nociceptivo en la Enfermedad de Parkinson

El dolor neuropático se refiere a un daño directo al sistema nervioso central como una lesión en la medula espinal; ya sea un golpe directo o un tumor. Mientras que el dolor nociceptivo se refiere a un daño en un sistema nervioso intacto (periférico), y es una respuesta protectora que responde a estímulos somáticos o viscerales con daño a tejidos. Este último sigue 4 pasos: transducción, transmisión, modulación y percepción: la transducción es el cambio de un estímulo mecánico o químico a un estímulo eléctrico en donde se despolarizan las terminales libres de las neuronas nociceptivas; en la transmisión el estímulo viaja y se propaga hacia el SNC por la vía espinotalámica y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la medula espinal; durante la modulación se produce una sensibilización en la medula espinal a nivel del asta posterior para una vía de descenso y finalmente en la percepción se genera la respuesta dolorosa. Ambos tipos de dolor se dividen en tiempo, agudo o crónico. El de tipo agudo es un dolor menor a dos semanas (cirugías, lesiones tisulares), y el crónico es mayor a dos meses (cáncer, artritis, enfermedades autoinmunes, etc.).

El dolor es un síntoma prevalente e infradiagnosticado en la EP por que habitualmente, se le presta mayor atención a las alteraciones motrices (Ford, 2010) y resulta muy importante su identificación y tipificación para un adecuado tratamiento (Santos-García *et al.*, 2010). Se ha descubierto que durante los estados *off* existe un aumento, inducido por estímulos dolorosos, de la activación en las cortezas insular y prefrontal derecha, 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, se observó que la administración de L-Dopa reducía, de manera significativa, la activación descrita (Santos-García *et al.*, 2005). Anteriormente el dolor de la EP se consideraba un efecto secundario a 5 causas motoras

de la enfermedad: (1) un problema musculoesquelético relacionado con la mala postura, una función mecánica inadecuada o el desgaste físico; (2) dolor nervioso o radicular, a menudo asociado con artritis en la espalda o el cuello; (3) distonía y la torsión sostenida o postura de un grupo de músculos o parte del cuerpo; (4) agitación extrema; y (5) un síndrome de dolor raro conocido como dolor “primario” o “central” que se origina en el cerebro (EPDA, 2009). Sin embargo, se ha reportado otro tipo de dolor complejo en los pacientes, que no puede ser explicado por los fenómenos anteriormente descritos (Quinn *et al.*, 1986). Esta sintomatología incluye dolores quemantes, lancinantes, profundos, con hormigueo o picazón, en regiones corporales no bien definidas, con sensación vaga de tensión y malestar de inicio esporádico y que pueden preceder a los síntomas clásicos parkinsonianos (Djaldetti *et al.*, 2004), además no se ha reportado una mejora sobre estos síntomas con el tratamiento dopaminérgico. 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 musculoesqueléticas (Ford, 2010).

El mecanismo del dolor es complejo y está influenciado por distintos factores, además existen diferencias metodológicas entre las investigaciones de estudio por lo que no existe un consenso en la clasificación ni definición en el tipo de dolor no localizado que se presenta en el 30% al 50% de los pacientes con EP (Glustein, 2015; Ford, 2010). Así como en los síntomas motores, el dolor en EP puede ser vinculado a cambios patológicos en las estructuras anatómicas involucradas en mecanismos nociceptivos (Glustein, 2015). Sin embargo, y teniendo en cuenta que en los pacientes con EP pueden existir diferentes tipos de dolor, los cuales a veces coexisten, lo más probable es que no haya un único mecanismo, sino que diferentes mecanismos, centrales y periféricos, intervengan en la producción del dolor (Santos-García *et al.*, 2005). El reconocimiento del dolor como síntoma de la enfermedad es importante para mejorar el control clínico del paciente, evitar pruebas complementarias innecesarias y tratamientos mal indicados y, en consecuencia, ineficaces (Glustein, 2015) llegando de esta manera al principal problema al existir dolor en un paciente con la enfermedad de parkinson, ya que la gran heterogeneidad al momento de experimentar el dolor al igual que la falta de estudios específicos obstaculizan el tratamiento a pesar de la gran cantidad de opciones tanto farmacológicas como no farmacológicas que han demostrado la efectividad al ser

utilizadas con su correcta administración (Edinoff, 2020). La clasificación para el dolor más utilizada hasta ahora es la de Ford, propuesta en 2000 y dividida en 5 categorías (Cuadro 4).

Cuadro 4. Clasificación de Ford para dolor en EP.

Tipo de dolor	Características
Dolor músculo esquelético	La rigidez, la falta de movimiento espontáneo, las anomalías posturales y las inadecuadas tensiones mecánicas contribuyen al dolor ME.
Dolor radicular-neuropático	Su origen se debe al daño focal radicular, compresivo, y suele describirse como agudo o sensación disestésica
Dolor central	Distonía contracciones musculares sostenidas que causan torceduras y movimiento involuntarios repetitivos, que se traducen en posturas anómalas.
Dolor distónico	Acatísia (imposibilidad de mantenerse quieto)
Dolor acatísico	Ardor, picazón, quemazón u oprimente en determinadas partes del cuerpo.

Capítulo 3.- MODELO PARKINSONIANO.

En cuestión de la enfermedad de Parkinson, se han buscado modelos preclínicos que sean lo más precisos posible para la investigación de blancos terapéuticos y el desarrollo de fármacos que puedan apoyar a los pacientes de este padecimiento (Valdez-Barba, 2021).

Se define al modelo parkinsoniano como aquel animal específico para el estudio de la enfermedad de Parkinson (Luquin, 2020) los cuales deben ser capaces de replicar signos clínicos y patológicos típicos de la enfermedad capaces de revertirse con L-dopa, así como pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas y la formación de cuerpos de lewy (Casanova, 2022), estos modelos se pueden clasificar en 3 sin importar la especie que son: inflamatorios, basados en neurotoxinas y genéticos. Los cuales pueden presentar cuatro tipos de lesiones que es la: neuroinflamación asociada a astrocitos reactivos neurotóxicos A1, agregados patológicos de α -sinucleína, degeneración dopaminérgica nigroestriatal y alteraciones de conducta motora y no motora. (Delgado,2022)

Los modelos animales para el estudio de la Enfermedad de Parkinson han tomado gran importancia en el estudio de esta debido a la posibilidad de presentar de manera realista los efectos de esta enfermedad (Buhidma, 2020). Los modelos murinos que se comenzaron a utilizar en el año 1970 ayudaron al estudio del Parkinson por su disposición anatómica, bioquímica y conductual (Valdez-Barba, 2021). El proceso más común por el que se genera un modelo murino parkinsoniano es la lesión causada por medio de una inyección unilateral del haz nigroestriado de 6-hidroxidopamina que causa la muerte preferencial de neuronas dopaminérgicas y causando activación de microglías y astrogliosis (Luquin, 2000), así como se puede causar con la inyección de β -sitosterol β -D-glucósido en una dosis única en la sustancia negra (Delgado, 2022). 6-hidroxidopamina al ser parecido a la epinefrina proporciona la especificidad para ser captado por las neuronas dopaminérgicas y al ser altamente reactivo generar la lesión que se han propuesto por mecanismos de auto-oxidación, formación de peróxido de hidrogeno y la inhibición del complejo I de respiración mitocondrial (García, 2018). Los modelos murinos parkinsonianos suelen presentar sintomatología como disminución en la coordinación, pérdida de agudeza olfatoria, pérdida de equilibrio, alteraciones de marcha y fallas en la

función gastrointestinal, así como rigidez en las extremidades, déficits cognitivos y asimetrías posturales (Casanova, 2022).

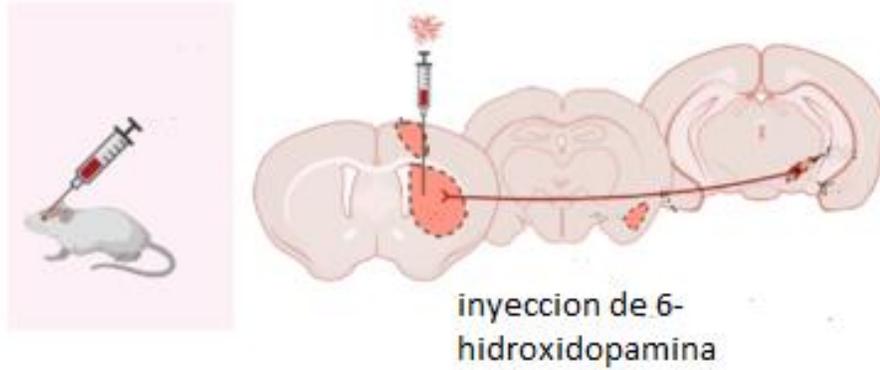


Figura 3. Inyección de neurotóxico en modelo murino (adaptado deGómez-Benito, 2020).

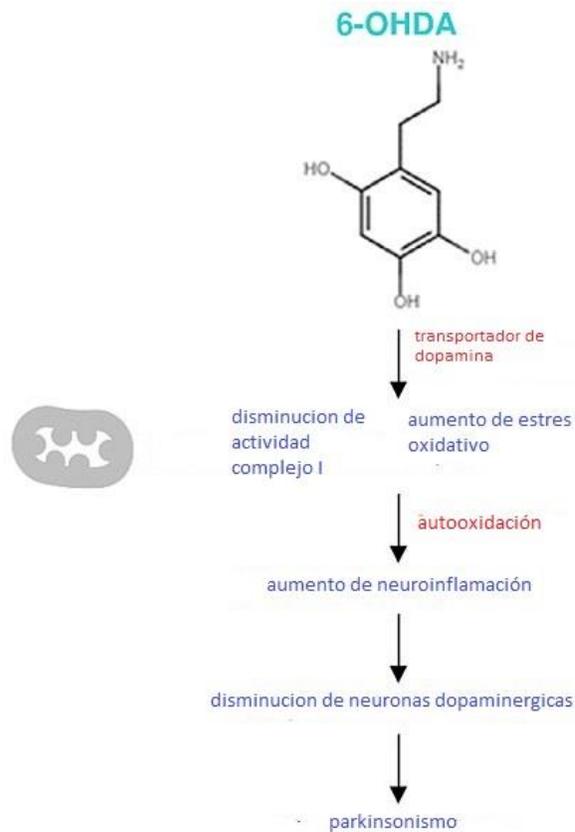


Figura 4. Acción de la 6-hidroxi dopamina (adaptado de Prasad, 2020)

Mientras que, con el uso de primates, hay administración de inyecciones de 1-metil-4fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina, en ambos casos se presentan presentando similitudes neuroquímicas e histológicas a las descritas en la enfermedad de Parkinson de humanos. La modificación en la transmisión dopaminérgica es de gran utilidad para el estudio de los ganglios basales y la actividad parkinsoniana en los mecanismos que afectan las neuronas dopaminérgicas, así como la eficacia de tratamientos neuroprotectores (Luquin, 2000). Los primates no humanos que sufren Parkinsonismo suelen presentar cambios conductuales análogos a la Enfermedad de Parkinson, así como pérdida de equilibrio, bradicinesias, rigidez de extremidades, síndrome parkinsoniano bilateral estable e inestable, así como deterioro de las habilidades motoras tanto gruesas como finas (Casanova, 2022).

En los últimos años se ha tomado como un modelo para estudio de la Enfermedad de Parkinson la especie *Drosophila melanogaster* ya que presenta un sistema nervioso central conformado por más de 200 neuronas que secretan dopamina y células de la glia protegidas por barrera hematoencefálica muy similar a las de los humanos aparte de su facilidad para tener una gran cantidad de modelos para su estudio, Esta mosca puede ser modificada genéticamente para presentar daños similares al Parkinsonismo y también inducidos químicamente por toxinas como la retonona, aunque siempre posterior a los estudios con *Drosophila* es necesaria la validación de este en modelos mamíferos (Solana, 2022)

Dentro de las neurotoxinas más comunes podemos encontrar la Rotenona, paraquat, 6-hidroxi-dopamina y MPTP (Cuadro 5), las cuales generalmente se administran en áreas específicas del cerebro en las cuales se activan mecanismos compensatorios para lograr el efecto deseado en las neuronas productoras de dopamina (Casanova, 2022) de aquí surge la importancia de la selección del modelo animal que se debe utilizar y de la toxina o fármaco que se utilizara para el estudio deseado ya que cada uno posee características diferentes y similitudes únicas con la Enfermedad de Parkinson (Fatima, 2015).

Cuadro 5. Origen neurotóxico de modelos parkinsonianos.

Neurotoxina	Modelo Parkinsoniano	Efectos
Rotenona	Rata, ratón	<ul style="list-style-type: none">• Formación de cuerpos de lewy• Degeneración de neuronas nigroestriadas
Paraquat	Rata, ratón	<ul style="list-style-type: none">• Pérdida de función en neuronas postsinápticas• Formación de cuerpos de lewy
6-hidroxidopamina	Rata, primates	<ul style="list-style-type: none">• daño en neuronas dopaminérgicas• Formación de cuerpos de lewy• Cambios neurodegenerativos progresivos
MPTP	Primates	<ul style="list-style-type: none">• No forma cuerpos de lewy• Daños en ruta nigroestriatal• Daño en neuronas postsinápticas.

También existe la llamada “versión parcial de la vía nigroestriatal” que es una incisión en el haz del prosencéfalo medial en la ruta dopaminérgica nigroestriatal, simulando la enfermedad de Parkinson ya que causa la degeneración de neuronas dopaminérgicas.

De igual manera esta la existencia de modelos Parkinsonianos por modificaciones genéticas, que representan entre el 5 y 10% de estos, ya que presentan diferencias patológicas y de comportamiento muy notables en comparación con la enfermedad de Parkinson en humanos, estos pueden ser clasificados por su origen en Knock out, sobre-expresión y transgénicos. Al no tener similitudes patológicas generalmente el estudio de enfocado en los genes específicos que se relacionan con la enfermedad (Valdez-Barba, 2021).

Una de las maneras más cercanas al estudio de la Enfermedad de Parkinson es la utilización de modelos celulares, donde por medio de reprogramación celular se modifican células pluripotentes originarias de fibroblastos de biopsia de piel generalmente. Se ha logrado replicar neuronas dopaminérgicas obtenidas de sujetos Parkinsonianos, lo que replica de manera idéntica el comportamiento de la enfermedad en un humano (López, 2013).

3.1.- Dolor en modelos parkinsonianos

La evaluación del dolor en animales de laboratorio varía de una especie a otra, y se vuelve complicada de evaluar por ser una situación sensorial subjetiva e inespecífica, existen aspectos de valoración que se pueden aplicar en diferentes especies, donde se evalúan los procedimientos del dolor, signos de sufrimiento o angustia (Vázquez et. Al. 2020). Para estos procedimientos la NOM-062-ZOO-1999 establece como obligación de los bioterios y laboratorios donde se llevan a cabo experimentación con animales que deben asignar un médico veterinario responsable de certificación de la salud, bienestar y control de los animales de experimentación, aparte de ser los encargados de suministrar medicaciones y tratamientos que sean necesarios para la monitorización del bienestar animal (Diario Oficial de la Federación, 2001) buscando de esta manera la reducción, replazo y refinamiento de los modelos animales, dentro de los diseños experimentales (Castillo, 2020).

Para poder tener una evaluación correcta del dolor presentado se debe identificar la intensidad de este, por lo que se requiere una medición frecuente, precisa y objetiva para lo que se precisan escalas de medición de dolor adecuadas para no causar sufrimiento al no ser tratado correctamente por ser subestimado o sobrestimado (Delgado, 2020). El

dolor se puede clasificar según su duración en agudo y crónico, que para su estudio y clasificación darán señales distintas en el organismo por su tiempo de activación en el organismo que detona reacciones químicas, mecánicas y térmicas, que traerá consigo modificaciones de conducta (Cuellar 2017).

Dentro de las escalas de evaluación del dolor donde se encuentran las subjetivas donde encontramos varias que han sido adaptadas para su utilización con animales (cuadro 6), así como los métodos objetivos que son la determinación bioquímica de moléculas neuromoduladoras (corticotropina, cortisol, tiotropina, t3, melatonina, entre otros) o técnicas como la termografía para detectar inflamación. (Vazquez et. Al.) así como las respuestas fisiológicas como frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tono vagal (Delgado, 2020).

Cuadro 6. Escalas subjetivas de dolor.

Escala	Descripción
Escala numérica de intensidad del dolor (NPIS, numeric pain intensity scale o NRS, numerical rating scale).	Escala con parámetros que van de 0 y 10, donde 0 es sin dolor y 10 el peor dolor posible. En la aplicación en animales la puntuación se otorga con la observación de parámetros fisiológicos y de comportamiento.
Escala visual analógica (VAS, visual analog scale).	Escala donde se evalúa únicamente la presencia o ausencia de dolor, a través de observación fisiológica y de comportamiento

Las escalas subjetivas son métodos de calificación visual con margen de variabilidad infinita, donde la Escala Visual Análoga se utilizó en cuestiones de dolor en 1974 por Bond y Lader se tomó en cuenta por su mayor sensibilidad y validez en comparación con otras escalas análogas (Delgado, 2020)

La escala de Grimace o escala de muecas /Cuadro 7), es una evaluación no invasiva de los movimientos y corporales y gesticulación, siendo desarrollada para su uso en distintas especies para la evaluación de dolor agudo (MARTINEZ, 2022), pudiendo ser modificada por diferentes factores como el entorno, nutrición, salud, conducta, experiencias

Cuadro 7. Escala grimace de dolor.

GRIMACE Scale	
Especie	UNIDADES DE EVALUACION
Ratón (MGS)	1: ajuste orbital 2: protuberancia nasal 3: prutuberancia de mejillas 4: posicion de orejas 5: cambio en bigotes
Rata (RGS)	1: ajuste orbital 2: aplanamiento de nariz/mejillas 3: cambio en las orejas 4: cambio en bigotes
Conejo (RbtGS)	1: ajuste orbital 2: protuberancia nasal 3: prutuberancia de mejillas 4: posicion de orejas
Oveja (Sheep Pain Facial Scale- SPFeE)	1 ajuste orbital 2 tensión en mejillas 3 posición de orejas 4 perfil de labio y mandíbulas 5 posición de fosas nasales y <i>filtrum</i>
Huron (FGS)	1: ajuste orbital 2: protuberancia nasal 3 prutuberancia de mejillas 4 posición de orejas

Cerdo (PGS)	5 cambio en bigotes
	1 posición de oreja
	2 tensión de mejillas y protuberancia de la nariz
Gato (FGS)	3 ajuste orbital
	1 posición de oído
	2 ajuste orbital
	3 tensión del hocico
	4 cambio en bigotes
Caballo (HGS)	5 posición de cabeza
	1 posición y tensión de orejas
	2 tensión orbital
	3 tensión en área supra orbital
	4 tensión en músculos masticatorios
	5 tensión en fosas nasales

Dentro de los mecanismos moleculares que se pueden observar en los tejidos que presentan dolor la activación y reclutamiento de células proinflamatorias como los macrófagos, neutrófilos y linfocitos, así como mediadores inflamamtorios como los tromboxanos y las prostaglandinas, cuyos receptores se ubican en las terminaciones periféricas de los nociceptores y así modificando los tejidos dañados. Las modificaciones de tejidos dañados se caracterizan por incrementos en canales iónicos y aumento en la frecuencia de despolarización, cambio en fibras A β y C que liberan neuropéptidos y el aumento en la liberación de neuromoduladores de membrana presináptica (López, 2013).

Los estudios relacionados con el dolor en la enfermedad de Parkinson en su mayoría se llevan a cabo en roedores, por lo que es difícil encontrar en primates no humanos y más difícil aun en modelos celulares como pez cebra, *Drosophila* o *C. elegans* (Buhidma, 2020). De igual manera la capacidad de evaluar aspectos de dolor en modelos murinos Parkinsonianos es sumamente compleja por la manifestación que se encuentra en su comportamiento y la poca información de nocicepción (Valek, 2019).

Dentro de los estudios sobre el dolor en la Enfermedad de Parkinson es de gran importancia observar el papel de la neurotransmisión dopaminérgica en la modulación y sensibilización del procesamiento del dolor (Mostofi, 2021).

Los modelos murinos parkinsonianos que se crean con el neurotóxico 6-hidroxidopamina suelen presentar señales de dolor relacionado con el parkinsonismo con una hipersensibilidad en las patas traseras (Luan, 2020). El dolor en roedores no se evalúa de manera directa, por lo que es importante evaluar la nocicepción con discriminación sensorial, donde la manera más común y sencilla para esto la utilización de pruebas térmicas, ya sean de calor o frío y así poder observar los movimientos y posteriores lamidos en las patas (Buhidma, 2020).

La medicación con L-dopa en Ratones afectados con 6-hidroxidopamina aumenta en gran manera el umbral del dolor por la estimulación térmica, lo que puede ser causado por la hiperexcitabilidad neuronal causada por este tipo de medicamentos (Tang, 2021), lo que causa una estimulación directa en el mesencefalo (Luan, 2020)

Este tipo de estudios suelen proporcionar información que apoyan una relación biológica que ayudara al mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes (Crosby, 2021), lo que nos lleva a uno de los principales retos en el estudio de dolor en la Enfermedad de Parkinson, al ser mucho menos estudiado en humanos que en modelos animales, pero por la variedad de dolores que se pueden presentar en esta enfermedad es de gran complejidad su evaluación por ser no solo funcional si no también psicológico y de esta manera no todos los aspectos se pueden evaluar (Mostofi, 2020).

Capítulo 4.- Tratamientos

Kulisevsky *et al.* (2013), señalaron que no hay un tratamiento curativo para Enfermedad de Parkinson. La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EP están orientados a reestablecer el contenido de dopamina de origen D1 y D2 que existe en el estriado de estos pacientes mediante la administración del precursor de la dopamina levodopa y más recientemente con el uso de agonistas dopaminérgicos. Estos tratamientos proporcionan una mejoría sintomática importante y de los parámetros de calidad de vida durante al menos 5-8 años. Sin embargo, al cabo de estos años, la mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones motoras y neuropsiquiátricas. Existen algunas opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento inicial de la Enfermedad de Parkinson, las cuales dependen del compromiso funcional del paciente en las actividades laborales o cotidianas y la percepción de este frente a su enfermedad.

- Pacientes sin compromiso funcional se puede considerar los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B.
- Pacientes de mayor edad sin deterioro cognitivo se puede emplear levodopa asociada a otros fármacos antiparkinsonianos; y en los pacientes jóvenes (< 65 años) se debe evitar la levodopa como terapia inicial o usarse a dosis bajas, prefiriendo los agonistas dopaminérgicos (Marín *et al.*, 2018). Desde la introducción de la levodopa y otros medicamentos dopaminérgicos en el tratamiento de la EP, las manifestaciones psicóticas son mucho más frecuentes (entre el 10 y el 50% de los pacientes) (Kulisevsky *et al.*, 2013).

El precursor de dopamina la L-Dopa esta asociado con efectos secundarios motores como lo son las discinesias y fluctuaciones motoras como Corea (movimientos hiperkinéticos sin propósito) o las distonías (contracciones sostenidas y anormales en músculos) el uso de medicamentos como la amantadina es una opción para disminuir la presencia de estos efectos secundarios (Melo-Florián). Por lo que se han investigado opciones como tratamientos fitoterapeúticos, como el uso de *Mucuna pruriens* que posee efectos antiinflamatorios (Guzman, 2021) o el uso de capsaicina con efecto analgésico por la activación de receptores vaniloides (Alonso, 2019).

Tratamiento de los síntomas no motores

Existen diferentes opciones de tratamiento, las cuales dependen de las comorbilidades del paciente, la gravedad de los síntomas. Los tratamientos experimentales buscan una solución para la Enfermedad de Parkinson con base a genes, células y transporte celular de alfa-sinucleína (Zanora, 2022)

Existen investigaciones *in vitro* que utilizan células troncales que generan proliferación de células dopaminérgicas, esto teniendo resultados positivos en diferentes estadios de la enfermedad (Machaca, 2022) Uso de células glómicas de cuerpo carotideo para ser fuente de dopamina, como estudio preclínico en modelos murinos y primates no Humanos (Ortega-Sáenz, 2020). Dentro de los efectos adversos que se han encontrado en estas investigaciones se encuentra la rápida propagación de Alfa-sinucleína a las neuronas trasplantadas, con la teoría de se debe al estrés oxidativo, inflamación o la excitotoxicidad que presentan estas al momento del trasplante (Prieto, 2020)

Tratamiento quirúrgico

Actualmente, la estimulación cerebral profunda (ECP) es la terapia más extendida para el tratamiento quirúrgico de la Enfermedad de Parkinson, aunque antes de esto la talamotomía, palidotomía y subtalamotomía eran las únicas opciones que tenían los pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada, pero fueron reemplazadas por la ECP al mostrar menos complicaciones y necesidad de repetición, posibilidad de terapia bilateral y mejorías en las funciones motoras y no motoras iguales o mayores. En esta terapia de estimulación eléctrica se implanta uno o más electrodos en regiones cerebrales específicas, los cuales se conectan a un marcapaso subcutáneo implantado en el pecho desde donde se modula eléctricamente los patrones de despolarización, repolarización y conducción del potencial de acción de la neurona. Los sitios neuronales intervenidos con mayor frecuencia son el NST, GPi y núcleo ventral intermedio del tálamo (Marín *et al.*, 2018).

También existe la terapia génica, terapia celular para trasplantes autólogos, trasplantes de células nigrales dopaminérgicas fetales y el uso de factores neurotróficos son posibilidades terapéuticas los tratamientos no farmacológicos que incluyen la terapia física, ocupacional, del habla, de la deglución, psicológica, el entrenamiento en la marcha y balance que son particularmente importantes en las fases avanzadas.

Pese a que el tratamiento mejora constantemente, los investigadores aún no han sido capaces de prevenir o curar esta enfermedad (EDPA, 2009). Al mismo tiempo la Organización Mundial de la Salud reporta que en 2017 de los 105 países miembros de esta, únicamente el 16% de ellos contaban con neurorrehabilitación especializada en la Enfermedad de Parkinson y únicamente el 17% presentaban el servicio de neurorrehabilitación general, lo que mostro un aumento significativo ya que en 2013 solo 20 países, lo que es equivalente a un 8% reportaban cuidados paliativos para enfermedades neurodegenerativas (World Health Organization 2022).

En México no existen estudios de estudios epidemiológicos específicos para la enfermedad de Parkinson. Lo más cercano es el Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK) que contaba en 2013 con 1,083 sujetos registrados, que pretende conocer los determinantes motores, no motores y genéticos del Parkinson (Cervantes-Arriaga, 2013).

El uso de tratamientos alternativos ha sido investigado de gran manera para el control de dolor en la enfermedad de Parkinson ya que los beneficios como terapia complementaria logro tener resultados de alta efectividad y gran tolerancia al ser utilizada junto con los tratamientos farmacológicos de elección (Edinoff, 2020), el uso de terapia física, fitoterapia y algunas otras alternativas no farmacológicas debido a su gran cantidad de sustancias con capacidad neuroprotectora y analgésica, lo que es de gran importancia para la Enfermedad de Parkinson, así como algunos que potencian los efectos farmacológicos de medicamentos (Moura, 2021)

3.1.- Tratamiento para distintos tipos de dolor en pacientes con enfermedad de Parkinson

"La escala del dolor de la enfermedad de Parkinson de King", que fue propuesta por un grupo multicéntrico del King's College Hospital en Londres, es oficialmente defendida por el "International Parkinson and Movement Disorder Society Non-Motor PD Study Group" para evaluar el dolor en la Enfermedad de Parkinson (Rotondo *et al.*, 2019).

La variedad de síndromes de dolor que provoca la enfermedad de Parkinson puede ser tan grave como para enmascarar los síntomas motores, todos pueden ser relacionados con distonía, malestar acatitico y parkinsoniano central primario, por lo que se validó la

escala de dolor de la Enfermedad de Kings Parkinson, evaluando siete diferentes modalidades de dolor en la enfermedad (Carbonell, 2022). Esta evaluación se conforma de 14 preguntas que se corresponden a los tipos de dolor, y las respuestas equivalen a la gravedad y a la frecuencia para determinar de manera adecuada el tratamiento (Kurihara, 2022) ya que el dolor afecta al 20 % de los pacientes previo a un diagnóstico y a más de un 80% durante el curso de la enfermedad (Mylius, 2021).

El dolor al considerarse un síntoma no motor y que afecta de manera diaria las actividades del paciente dependiendo la severidad se debe validar de la manera más específica para llegar a su control y rehabilitación (Taghizadeh, 2022) así como una complicación en la sintomatología motora.

Dentro del dolor asociado a la Enfermedad de Parkinson se pueden reconocer 5 subtipos donde el dolor musculoesquelético afecta al 70% de pacientes, el dolor por distonía 40%, neuropático al 20%, dolor central 4,5% y el causado por acatasia, donde no se encuentra una estadística (Alonso, 2019)

Dolor musculoesquelético

Se genera por los cambios posturales, rigidez y tensiones mecánicas involuntarias, generalmente expresados en hombro, cadera y espalda en modo de contracturas, generalmente se solucionan con dopaminérgicos, terapias físicas y analgésicos (Lopez, 2020). Si el dolor es el resultado de la excesiva inmovilidad o rigidez, el médico podría indicar terapia dopaminérgica, fisioterapia y un programa de ejercicios, Los fármacos antiinflamatorios y analgésicos no esteroideos pueden ayudar en las condiciones ortopédicas y reumatológicas (Anelys *et al.*, 2020). La sintomatología mas común de este dolor suelen ser el hombro congelado (capsulitis adhesiva), dolor en la espalda baja y dolor similar a la artitis. Esta sintomatología aparece por lo general en los primeros dos años posteriores a la aparición de los síntomas de la enfermedad (Edinoff, 2020).

Dolor radicular y neuropático

Causado por alteraciones oseas, aumento de tono muscular axial y disminución de propiocepción axial (Coombes *et al.*, 2021), suele tratarse con éxito con programas de movilidad y analgésicos, por lo que rara vez requiere cirugía. Los tratamientos

farmacológicos de primera línea para el dolor neuropático son amitriptilina, duloxetina y pregabalina (Anelys *et al.*, 2020).

Dolor asociado con la distonía

Dolor distónico y central tras el tratamiento dopaminérgico presentaron mejor respuesta (37 y 40 % de los casos) al compararlo con los pacientes que presentaban dolor músculoesquelético y radicular neuropático (17 y 14 %, respectivamente) distonía intratable podrían beneficiarse de una estimulación cerebral profunda, un procedimiento neuroquirúrgico que involucra la implantación y activación de electrodos en el cerebro (Anelys *et al.*, 2020).

Acatisia parkinsoniana

Causada por el uso de medicamentos, los síntomas fluctúan con su administración (Rodríguez *et al.*, 2020) y suelen aliviarse con tratamiento dopaminérgico adicional, así como estimulación cerebral profunda y/o palidotomía unilateral (Anelys *et al.*, 2020).

4.2 Analgésicos

Para el tratamiento de dolor en la Enfermedad de Parkinson se utilizan diferentes medicamentos (Cuadro 8) (Edinoff, 2020).

Cuadro 8. Analgésicos utilizados en Parkinson.

Tipo de tratamiento	Nombre	Tipo de dolor para utilizar
Recursor de Dopamina	Levodopa-Carbidopa	Dolor radicular y neuropático
Agonista de dopamina D-2	Pramipexol	Dolor radicular y neuropático
	Apomorfina	Dolor radicular y neuropático
Agonista de receptores dopaminérgicos	Rotigotina	Akatasia

Opioides y similares	Oxicodona		Dolor radicular y neuropático
	Morfina		Dolor radicular y neuropático
	Apomorfina		Distonías. Dolor radicular y neuropático
	Tapentadol/ como antagonista	naloxona	Dolor radicular y neuropático
Anticonvulsivos	Gabapentina		Dolor radicular y neuropático
	Pregabalina		Dolor radicular y neuropático
	Antidepresivos (nortripilina)	tricíclicos	Dolor radicular y neuropático
Fitoterapia	Capsaicina		Dolor radicular y neuropático
Terapia Física, masajes y ejercicio			Musculoesquelético

De manera experimental se ha utilizado la combinación de L-DOPA en conjunto de un cannabinoide agonista de receptores CB1 que disminuye de manera significativa los síntomas motores y el dolor relacionado a la pérdida de neuronas dopaminérgicas (Gutierrez-valdez,2013).

Los AINES como el anhidrato de piroxicam han mostrado una utilidad en experimentación para retrasar o detener la progresión en modelos parkinsonianos (Fujita, 2020), esto mientras trata de manera efectiva dolores musculoesqueléticos y radicular-neuropático mientras sea un dolor leve o moderado (Carbonell, 2022)

El uso de gabapentina y pregabalina son uno de los tratamientos que han mostrado mejores efectos para reducir el dolor neuropático al mismo tiempo que muestran una

disminución significativa en la sintomatología motora, pero al mismo tiempo mostraron aceleración en el deterioro cognitivo (Buhmann, 2020)

Lo mencionado por Guzman (2021) es que la utilización de *Mucuna pruriens* aumenta la efectividad de la L-DOPA en una sinergia disminuye los movimientos involuntarios en modelos murinos parkinsonianos, la *Valeriana officinalis* utilizándose como ácido valérico aplicado en ratones parkinsonianos ha mostrado un efecto sumamente importante en la disminución de la neuroinflamación, que es uno de los síntomas sostenidos en el tiempo que presenta la enfermedad de Parkinson (Cruz, 2020).

La planta amazónica *Myrciara dubia* de igual manera ha demostrado su potente acción neuroprotectora al disminuir la neuroinflamación producida por 6-hidroxidopamina en ratones y reduciendo el efecto la neurodegeneración causada por esta (Peña, 2022).

El estricte de la *cúrcuma longa* llamado curcumina ha demostrado en modelos murinos la inhibición de inflamación neuronal y al mismo tiempo la disminución en la presencia de cuerpos de Lewy (Prieto, 2020), así como ser un excelente bloqueador de la cascada de inflamación y de adherirse a radicales libres por lo que se convierte en neuro protector (Roy, 2020).

El uso de *Camellia Sinensis* que generalmente se encuentra para consumo en forma de té muestra una gran actividad como neuro protector, antiinflamatorio, reductor en la agregación de alfa-sinucleína así como inhibidor de Cox-2 (Pereira, 2020)

Comentarios

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas con mayor relevancia en el mundo, debido a su gran incidencia en la población mayor de 50 años y que según proyecciones de las organizaciones responsables esta enfermedad en el futuro será cada vez más común en la población afectada.

Esta enfermedad es causada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas, principalmente afectando la Sustancia negra pars compacta, generalmente esta se detecta en los pacientes hasta el momento en el que se han perdido cerca de el 50 % de las neuronas dopaminérgicas, lo que lleva a la presencia de sintomatología que se divide en dos grandes grupos que son la sintomatología motora y no motora.

La enfermedad de Parkinson generalmente puede ser diagnosticada cuando se presentan los síntomas motores, donde normalmente ya existen agregados de alfa-sinucleína, que son llamados cuerpos de Lewy. El diagnóstico se lleva a cabo por la presencia de la sintomatología, con el diagnóstico diferencial realizado por distintas pruebas de imagenología o test farmacológicos como la prueba de levodopa o de apomorfina.

El dolor en Parkinson es uno de los síntomas que menos se diagnostican ya que se puede confundir con dolor originario por muchas otras patologías, aunado a esto el dolor en la enfermedad de Parkinson tiene distintos tipos de manifestaciones y por lo tanto el tratamiento se realiza desde distintas naturalezas, no solo medicamentosos, también fisioterapéuticos y quirúrgicos, esto ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas donde se han indagado opciones desde fitoterapia hasta trasplantes celulares.

Es de gran importancia el uso de los modelos parkinsonianos para el estudio del dolor en esta enfermedad ya apoyan de gran manera en la búsqueda de alternativas terapéuticas de vanguardia donde se busca priorizar la efectividad de los tratamientos con la menor cantidad de efectos secundarios nocivos para el paciente, los modelos parkinsonianos poseen una gran capacidad de replicar aspectos específicos de esta patología. Dentro de estos encontramos gran variedad de especies que pueden replicar distintos tipos de sintomatologías dependiendo el origen del modelo, este puede ser genético o neurotóxico, lo que es de suma importancia para el estudio de nuevas alternativas

específicas en las terapéuticas para el control de la enfermedad y el dolor en sus distintas modalidades que se presentan

El tratamiento del dolor en la Enfermedad de Parkinson es una de las cuestiones que ha tomado más trascendencia en los últimos años, esto debido a que se ha observado que es muy común dentro de los síntomas que se pueden presentar.

Muchos de los tratamientos que se han probado para el control de dolor en la Enfermedad de Parkinson poseen un efecto no solo analgésico sino también sobre la sintomatología motora, o de utilidad neuroprotectora y de esta manera también reducimos la velocidad en la que la enfermedad continúa su curso.

LITERATURA CITADA

- Alamrew E, Fesseha H. 2020. Pain and pain management in veterinary medicine: A review. *Vet Med Open J*, 5(3): 64-73. doi: 10.17140/VMOJ-5-151.
- Alonso Cardaño, A., García Rivera, D., & García Rodríguez, A. 2020. Efecto analgésico del parche de capsaicina al 8% a través del receptor vaniloide TRPV-1, en un paciente con enfermedad de Parkinson y dolor neuropático localizado. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 27(3), 216-220.
- Anelys, S. A., Lastre, A. B., Alba, E. 2020. Prevalencia del dolor en la enfermedad de Parkinson. Relación con otros síntomas no motores. *Investigaciones Médicoquirúrgicas*, 12(1).
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., Arias-Montaña, J. A. 2000. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11(1), 39-60.
- Beiske, A. G., Loge, J. H., Rønningen, A., Svensson, E. 2009. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *PAIN®*, 141(1-2), 173-177.
- Blaus, B. 2017. An illustration showing the dopamine pathway (.jpg). <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=57310578>
- Bosmans T, Doom M, Gasthuys F, Simoens P, Van Ham L, Polis L. 2009. Perioperative pain: physiology and pathophysiology. *Vlaams Dierg Tijdsch*, 78(5): 302–313.
- Bourne S, Machado AG, Nagel SJ 2014. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am.*, 25(4): 629–638. doi: 10.1016/j.nec.2014.06.001.
- Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalamas, C., Ory, F., Quelven, I., Chollet, F., Rascol, O. 2005. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20(12), 1557-1563.
- Buhidma, Y., Rukavina, K., Chaudhuri, K.R. et al. 2020. Potential of animal models for advancing the understanding and treatment of pain in Parkinson's disease. *npj Parkinsons Dis*. 6. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0104-6>
- Buhmann, C., Kassubek, J., & Jost, W. H. 2020. Management of pain in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 10(s1), S37-S48.

- Carbonell Almonte, J. S. 2022. *Dolor en enfermedad de Parkinson: características, factores asociados, y relación con otros síntomas no motores, en pacientes que acudieron a la consulta de neurología desde enero de 2021 hasta junio 2021, Centro de Diagnóstico y Medicina Avanzada y Conferencias Médicas y Telemedicina (CEDIMAT)* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña).
- Carneiro de Araújo PC, Ashmawi HA, Posso IP. 2011. Sex and Pain Perception and Analgesia. *Rev. Bras. Anesthesiol*, 61(6): 814–828. doi: 10.1016/S0034-7094(11)70091-5.
- Casanova Segovia, Y. 2022. Nuevos sistemas de liberación controlada de tolcapona para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- CastilloCardenas M. 2020. Escalas de dolor por expresiones faciales (Escala de Grimace). Aplicación en primates del parque Zoológico municipal de Cordoba. Universidad de Cordoba.
- Celaya, L. V., Rodríguez, A. T., Pérez, J. R. G., Márquez, G. M., Cárdenas, M. R. T., Castilla, P. C., ... & Hernández, L. G. 2019. Enfermedad de Parkinson más allá de lo motor. *Eneurobiología*, 10(23).
- Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., López-Ruiz, M., Estrada-Bellmann, I., Zuñiga-Ramírez, C., Otero-Cerdeira, E., ... & Martínez-Ramírez, D. 2013. Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. *Gaceta médica de México*, 149(5), 497-501.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5(3):235-45.
- Coombes, N., Galaretto, E., Guyot, J. P., Fernández, N., Fuster, C. 2021. Descompresión lumbar en pacientes con enfermedad de Parkinson: serie de casos tratados con cirugía mínimamente invasiva. *Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología*, 86(1), 64-70.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. 2009. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurology*;8(5):464-74
- Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. 2010. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international

- study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov. Disord*, 25:697-701.
- Chen, C. C. V., Shih, Y. Y. I., Chang, C. 2013. Dopaminergic imaging of nonmotor manifestations in a rat model of Parkinson's disease by fMRI. *Neurobiology of disease*, 49, 99-106.
- Crosby, G., & Vutskits, L. 2021. General Anesthesia and Progression of Parkinson Disease: A Shaky Association. *Anesthesia & Analgesia*, 133(5), 1138-1139.
- Cruz, A. R. 2020. Modulación del estado neuroinflamatorio por acción del ácido valerénico en un modelo de enfermedad de Parkinson inducido en ratón.
- Delgado Minjares, K. M. 2022. *Envío dirigido de nanopartículas de hGDNF a neuronas dopaminérgicas nigrales por vía sistémica en ratas parkinsonianas con agregados de α -sinucleína* (Master's thesis, Tesis (MC)--Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias).
- Delgado Ramos, M. 2020. Comparación de la sensibilidad de escalas de dolor postoperatorio CHEOPS vs EVA en pacientes pediátricos de 4 a 7 años.
- Diario Oficial de la Federación. 2001. *NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/563492/NOM-062-ZOO-1999_220801.pdf
- Djaldetti, R., Shifrin, A., Rogowski, Z., Sprecher, E., Melamed, E., Yarnitsky, D. 2004. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 62(12), 2171-2175.
- Dong-Ho Y, Tae WK, Hee-jung C. 2017. Pain in animals: anatomy, physiology and behaviors. *J Vet Clin*, 34(5): 347–352. doi: 10.17555/jvc.2017.10.34.5.347.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP et al. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68:334-386
- Duke-Novakovski T, De Vries M y Seymour C. 2016. *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 3rd ed. Gloucester: BSAVA.

- Edinoff, A., Sathivadivel, N., McBride, T., Parker, A., Okeagu, C., Kaye, A. D., ... & Urits, I. 2020. Chronic pain treatment strategies in Parkinson's disease. *Neurology international*, 12(3), 61-76.
- Estrada Bellmann, I., Martínez Rodríguez, H.R. 2011. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Avances*, 8(25), 16-22.
- Elizabeth, M.J., Amin, C.A., Mayela, R.V. 2010. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci*, 11(6), 480-486.
- EPDA 2009. La vida con Parkinson: síntomas no motores. Recuperado de: http://www.esparkinson.es/wp-content/uploads/2017/11/Esp_MI-VIDA-MI-EP_FEP-EPDA.pdf 18/Diciembre/2018
- Fátima, C. A., Aldo, T. M., Alejandro, E. C., Alam, S. B. H., Eduardo, M. L., & Raúl, G. L. 2015. Modelos clásicos de inducción de Parkinson. *eNeurobiología*, 6(13), 2.
- Flores Ochoa, T. K. (2021). Enfermedad de Parkinson.
- Ford, B. 2010. Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(S1), S98-S103.
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. 2008. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23: 1420-7.
- Fujita, M., Goto, S., Chatani, H., Otsuka, Y., Shimada, Y., Terada, H., & Inoo, K. 2020. The function of oxybuprocaine: a parachute effect that sustains the supersaturated state of anhydrous piroxicam crystals. *RSC advances*, 10(3), 1572-1579.
- García Hernández, E. 2018. *Evaluación del efecto neuroprotector de la glibenclamida en un modelo murino de la enfermedad de Parkinson* (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Glustein D.E. 2015. Dolor en enfermedad de Parkinson. *Geriatría clínica*: 9(3) 66-70.
- GUTIERREZ-VALDEZ, A. L. et al. 2013. The combination of oral L-DOPA/rimonabant for effective dyskinesia treatment and cytological preservation in a rat model of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Farmacología comportamental*, v. 24, n. 8, pág. 640-652.
- Gomez-Benito M., Granado N., Garcia-Sanz P. 2020. the genetic model of alpha-synuclein in Parkinson's disease. There's a demonstration of both the pre-formed fibril model and the AAV model. Both illustrations show the propagation of alpha-synuclein in the brain. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alpha-synuclein_Genetic_Model.png.

- Guzman, J. C., Otalora, C. A., Caro, P., Mayorga, E. L., Alcazar, J. P., & Turner, L. F. 2021. Disminución de las discinesias en un modelo de Parkinson en ratas Wistar, mediada por el fitofármaco *Mucuna pruriens*. *Neurology Perspectives*, 1(1), 56-65.
- Hernández-Avalos I, Flores-Gasca E, Mota-Rojas D, Casas-Alvarado A, Miranda-Cortés AE, Domínguez-Oliva A. 2021. Neurobiology of anesthetic-surgical stress and induced behavioral changes in dogs and cats: A review. *Vet World*, 14(2): 393-404. doi: 10.14202/vetworld.2021.393-404.
- INEGI. 2013. Causa basica de defuncion (Lista mexicana). Recuperado de: <http://www3.inegi.org.mx/rnm/index.php/catalog/178/datafile/F9/V534>
- International Association for the Study of Pain. IASP. 2019. URL: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
- Kulisevsky, J., Luquin, M. R., Arbelo, J. M., Burguera, J. A., Carrillo, F., Castro, A., Yanez, R. 2013. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología*, 28(8), 503-521.
- Kanako Kurihara, Shinsuke Fujioka, Takayasu Mishima, Takuya Konno, Morinobu Seki, Yoshio Tsuboi, Japanese translation and linguistic validation of King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS) and King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire (KPPQ) King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS) と King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire (KPPQ) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討, *Rinsho Shinkeigaku*, 10.5692/clinicalneurol.cn-001686, **62**, 1, (15-21), (2022).
- Lamont L. A. 2008. Multimodal pain management in veterinary medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies. *Vet Clin Small Anim*. 38: 1173-1186. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.06.005.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. 2009. Parkinson's disease. *Lancet*, 373: 2055-66.
- Lindley S. 2021. Addressing pain in veterinary psychiatry. Chapter 3 In: Small animal veterinary psychiatry. Denenberg S. Editor. CAB International. UK. Pp 44-65.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. 2011. Handbook of veterinary neurology. 5th ed. USA: Elsevier Health Sciences.

- López, A. S., Sánchez, A. P., Lastre, A. B., Pérez, A. E.P. 2020. Prevalence of pain in Parkinson's disease. Relationship with other non-motor symptoms. *Investigaciones Medicoquirúrgicas*, 12(1).
- López Barneo, J. 2013. ¿Que nos enseñan los modelos animales y celulares sobre la enfermedad de Parkinson? *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental*, 26 (1), 1-13.
- Luan, Y., Tang, D., Wu, H., Gu, W., Wu, Y., Cao, J. L., ... & Zhou, C. 2020. Reversal of hyperactive subthalamic circuits differentially mitigates pain hypersensitivity phenotypes in parkinsonian mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(18), 10045-10054.
- Luquin, M. R. 2000. Modelos experimentales de enfermedad de Parkinson.
- Machaca, A.E.M., Yucra, A.A.P., Huallapa, C.A., Espejo, C.R.C.T., Zevallos, J.F.B., Ancota, M.L., & Torres, M.A.G. 2021. ANALISIS DE LAS CELULAS IPS REPROGRAMADAS PARA LA REGENERACION DE CELULAS NEURONALES Y SU APLICACIÓN EN TRATAMIENTOS DE ALZHEIMER Y PARKINSON.
- Marín, D. S., Carmona, H., Ibarra, M., Gámez, M. 2018. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de La Universidad Industrial de Santander. Salud*, 50(1), 79-92.
- Martínez Bonmatí, N., & Palacio Liesa, J. I. 2022. Las expresiones faciales en medicina veterinaria.
- Martínez-Ramírez, Daniel, Rodríguez-Violante, Mayela, Velázquez-Ávila, Edna Sophia, Cervantes-Arriaga, Amin, González-Cantú, Arnulfo, Corona, Teresa, Velásquez-Pérez, Leora. 2020. Incidencia y distribución geográfica de la enfermedad de Parkinson en México. *Salud Pública de México*, 62(6), 873-875. Epub 15 de agosto de 2022. <https://doi.org/10.21149/11750>
- Melo-Florián, A., & en Salud, G. Actualidad de la amantadina en Enfermedad de Parkinson—Escenario de discinesias inducidas por levodopa.
- Mendieta Zecua, C. 2021. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson de la Unidad Médico Familiar número 2, Puebla.
- Merskey H, Bogduk N. 1994. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press, pp 209–214.

- Mylius, V., Lloret, S. P., Cury, R. G., Teixeira, M. J., Barbosa, V. R., Barbosa, E. R., ... & de Andrade, D. C. (2021). The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*, *162*(4), 1201-1210.
- Moreno, C. B., Hernández-Beltrán, N., Munévar, D., & Gutiérrez-Álvarez, A. M. 2012. Dolor neuropático central en enfermedad de Parkinson. *Neurología*, *27*(8), 500-503.
- Mostofi, A., Morgante, F., Edwards, M. J., Brown, P., & Pereira, E. A. 2021. Pain in Parkinson's disease and the role of the subthalamic nucleus. *Brain*, *144*(5), 1342-1350.
- Moura, A. C. R. 2021. *Plantas e produtos de origem vegetal no tratamento da doença de Parkinson* (Doctoral dissertation).
- Ortega-Sáenz, P., & López-Barneo, J. 2020. Physiology of the carotid body: from molecules to disease. *Annual review of physiology*, *82*, 127-149.
- Palacios Sánchez, L. 2021. Jean Martin Charcot, padre de la neurología moderna. *Acta Neurológica Colombiana*, *37*(3), 154-157.
- Parada Barroso, Y., Lavastida, A. S., Fernández, G. E. L., Santos, A. S., Hernández Rodríguez, T. E., Mesa Barrera, Y. 2012. Síntomas no motores en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*, *3*(4), 1-13.
- Parkinson J. 1817. An essay on the shaking palsy. Published by Sherwood, Neely, and Jones. London.
- Peña Garcia, M. A. 2022. Evaluación de la actividad neuroprotectora del extracto etanólico de *Myrciaria dubia* HBK McVaugh "camu-camu" en un modelo murino de enfermedad de Parkinson.
- Pereira, F. M. S. 2020. *Plantas e produtos de origem vegetal no tratamento da doença de Parkinson* (Doctoral dissertation).
- Prasad, E. M., & Hung, S. Y. 2020. Behavioral tests in neurotoxin-induced animal models of Parkinson's disease. *Antioxidants*, *9*(10), 1007.
- Prieto Roman, S. 2020. La α -SINUCLEÍNA COMO DIANA EN EL DISEÑO DE FARMACOS.

- Quinn, N. P., Lang, A. E., Koller, W. C., Marsden, C. D. 1986. Painful Parkinson's disease. *The Lancet*, 327(8494), 1366-1369.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song Xue-Jun, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9): 1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española: Dolor. 2021. Recuperado de: [dolor | Definición | Diccionario de la lengua española | RAE - ASALE](#) 05/junio/2022
- Roca, L. G., Ríos, L. N., Sucarrats, G. M., Medina, H. C., & García, D. S. 2021. Enfermedad de Parkinson Parkinson's disease.
- Rodríguez, E. I. U., Campoverde, S. D. C. M., Molina, M. J. A., & Sánchez, J. S. T. 2020. Enfermedad de Parkinson, su asociación con los síntomas no motores. *RECIAMUC*, 4(1), 15-28.
- Rodrigues, T. (2020). *Inicio y progresión de la enfermedad de Parkinson: papel de la activación GLIAL* (Doctoral dissertation, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea).
- Rotondo, J., Toro, M., Bolívar, M., Seijas, M. E., Carrillo, C. 2019. Dolor en la enfermedad de Parkinson. Una mirada a un aspecto poco conocido de esta patología. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 26(3), 184-198.
- Roy Martinez, L. 2020. Efectividad de la suplementación con curcumina en la reducción de la inflamación en pacientes adultos con artritis reumatoide activa: una revisión sistemática.
- Salles Gándara, P., & Chaná-Cuevas, P. 2020. Evaluación de síntomas no motores y descontrol de impulsos en usuarios con enfermedad de Parkinson por el médico en atención primaria. *Revista médica de Chile*, 148(8), 1075-1082.
- Santos-García, D., Aneiros-Díaz, A., Macías-Arribi, M., Llana-Gonzalez, M., Abella-Corral, J., Santos-Canelles, H. 2010. Síntomas sensoriales en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(Supl. 2), 65-74.
- Secretaria de Salud. Enfermedad de Parkinson. Boletín Epidemiológico. 2015, 32(51).

- Secretaria de Salud. La enfermedad de Parkinson. 2018. Recuperado de: [La Enfermedad de Parkinson | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx \(www.gob.mx\)](#) 11 de abril de 2018
- Secretaria de Salud. Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico. 2022,39(52).
- Shilo Y, Pascoe PJ. 2014. Anatomy, physiology and pathophysiology of pain. En: Egger MC, Love L y Doherty T. Pain management in veterinary practice. USA: Wiley Blackwell. pp. 9–27.
- Sneddon LU, Elwood RW. 2014. Adamo SA y Leach MN. Defining and assessing animal pain. *Anim Behav*, 97:201-212. doi: 10.1016/j.anbehav.2014.09.007.
- Sneddon LU. 2009. Pain perception in fish: indicator and end points. *ILAR J*. 50(4):338–342. doi: 10.1093/ilar.50.4.338.
- Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. 1976. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*, 26: 423-9.
- Solana Manrique, C. 2022. Identificación de nuevas rutas de patogénesis y dianas terapéuticas en la enfermedad de Parkinson mediante el uso de modelos biomédicos.
- Taghizadeh, G., Fereshtehnejad, S. M., Goudarzi, S., Jamali, S., & Mehdizadeh, M. (2022). Minimal clinically important difference of the King's Parkinson's disease Pain Scale. *Disability and Rehabilitation*, 1-4.
- Tang, D. L., Luan, Y. W., Zhou, C. Y., & Xiao, C. 2021. D2 receptor activation relieves pain hypersensitivity by inhibiting superficial dorsal horn neurons in parkinsonian mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(2), 189-198.
- Tansey, M.G., Wallings, R.L., Houser, M.C. *et al.* 2022. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>
- TOVAR, Luis B., et al. 2022. La muerte de las neuronas y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.
- Trouvin AP, Perrot S. 2019. New Concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 33(3): 101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007.

- Vats T, Unda SR, Osborn I. 2020. Heart rate variability and antinociception monitoring: A prospective tool to manage and assess pain. *Topics in pain management*. 35(9): 1-10. doi: 10.1097/01.TPM.0000659460.40905.cd.
- Valadez-Barba, V., Juárez-Navarro, K., Padilla-Camberos, E., Díaz, N. F., Guerra-Mora, J. R., & Díaz-Martínez, N. E. 2021. Enfermedad de Parkinson: actualización de estudios preclínicos con el uso de células troncales pluripotentes inducidas. *Neurología*.
- Valek, L., Auburger, G., & Tegeder, I. 2019. Sensory neuropathy and nociception in rodent models of Parkinson's disease. *Disease Models & Mechanisms*, 12(6), dmm039396.
- Vazquez, V.A., Arce, M., Costoya, J.A., Yllera, M., Cantalapiedra, J., Vidal, A., Camiña, M., (2020). Reconocimiento y valoración del dolor en animales de experimentación. Monografías do Ibader - Serie Pecuaria. Ibader. Universidade de Santiago de Compostela. Lugo
- Walters ET. 2018. Defining pain and painful sentience in animals. *Animal Sentien*. 3(21): 1–14.
- Wellcome images. 2018. En essay on the shaking palsy. https://wellcomecollection.org/works?wellcomeImagesUrl=/indexplus/obf_images/fe/7d/772c2a8247e9e257eda9779e70f9.jpg
- Williams ACC, Craig KD. 2016. Updating the definition of pain. *Pain*. 157(11): 2420–2423. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000613.
- World Health Organization. (2022). Parkinson disease: a public health approach: technical brief.
- Zanora, P. D. C. M., & Castañeda, F. R. 2022. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN ADULTOS MAYORES: RETOS EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. *IBN SINA*, 13(2), 9-9.
- Zimmerman M. 1986. Physiological mechanism of pain and its treatment. *Klinis Anesthesiol Intensiv*. 32:1–19.