

Alteraciones urológicas en la enfermedad de Parkinson

Urologic alterations in Parkinson's disease

Gabriel E. Rabin *,
Gustavo Garrido **.

INTRODUCCIÓN

El tracto urinario inferior requiere un extenso control por parte del sistema autonómico periférico, somático y del S.N.C. para almacenar y expulsar orina. Las enfermedades neurológicas en general y dentro de ellas la enfermedad de Parkinson suelen presentarse con alteraciones en el control neurológico de la micción.

Debido a la alta incidencia de la enfermedad de Parkinson y al grupo etéreo que ésta afecta, es habitual encontrar en la consulta urológica a pacientes con esta enfermedad.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

Debe realizarse una historia clínica minuciosa incluyendo antecedentes generales, neurológicos, quirúrgicos y urológicos. Debe consignarse la medicación recibida. El examen físico debe incluir el análisis de los reflejos sacros (S2-S4), tendinosos profundos, clonus y Babinsky, y la sensibilidad referida a la columna vertebral y al periné, al tacto y al dolor. Para identificar y categorizar la disfunción en el árbol urinario inferior con objetividad deben realizarse estudios urodinámicos entre los que se incluyen a la flujometría, al estudio urodinámico completo con electromiografía para objetivar la inervación del piso perineal y el control de la misma, y a la videourodinamia.

Las imágenes por tomografía computada y resonancia magnética nuclear son de gran importancia principalmente para documentar la presencia y localización de infartos o hemorragias cerebrales. También se utilizan métodos para determinar déficit de perfusión intracerebrales.

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSONISMO

La enfermedad de Parkinson es un desorden degenerativo, idiopático, que afecta primariamente las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y también poblaciones neuronales heterogéneas en otras localizaciones¹. También llamada parkinsonismo idiopático o parálisis *agitans*, es la forma predominante del síndrome denominado como parkinsonismo que consiste en temblor de reposo, rigidez, bradiquinesia y alteraciones en la marcha². *James Parkinson* fue el primero en describir este síndrome en 1817. Desde su descripción un gran número de condiciones han sido descritas como parkinsonismo, siendo todas ellas diagnósticos diferenciales con la enfermedad de Parkinson (Tabla 1).

* Residente de la Sección Urología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, C.E.M.I.C., Buenos Aires, Argentina.

** Jefe de la Sección Urodinamia, División Urología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA, Buenos Aires, Argentina.

- Idiopático: Enf. de Parkinson.
- Atrofia multisistémica: incluye:
Síndrome de Shy-Drager
Degeneración nigro-estriada
Atrofia olivopontocerebelar
- Parálisis supranuclear progresiva
- Post-encefalitis
- Inducido por drogas: neurolépticos, metoclopramida, reserpina, alfa metil DOPA.
- Síndrome de infartos múltiples
- Enf. De Wilson
- Corea de Huntington (Forma rígida)
- Temblor benigno familiar
- Enf. Difusa de cuerpos de Lewy
- Alcoholismo
- Tirotoxicosis
- Tumor o trauma cerebral
- Enf. de Alzheimer
- Hidrocefalia

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de parkinsonismo.

Epidemiología

La prevalencia es de 0,3% de la población general y de 3% en de los mayores de 65 años. En Europa se cree que afecta aproximadamente al 2% de los mayores de 65 años y su prevalencia se incrementa con la edad^{3,4}. En Africa y China existe menor prevalencia que en Europa y Estados Unidos. La distribución por sexos es equivalente. Los blancos presentan mayor afección por la enfermedad en relación con la población afroamericana. Se cree que influyen en la aparición de la enfermedad factores genéticos. La nicotina y la cafeína tienen efecto protector, siendo la incidencia de la enfermedad menor en los consumidores de estas sustancias⁵.

Fisiopatología

Se observa en la enfermedad de Parkinson la degeneración idiopática de la *Sustancia Nigra* y del *Locus Coeruleus*⁶. El "gold standard" para el diagnóstico es la anatomía patológica, siendo característica la presencia de cuerpos de *Lewy* (inclusión hialina eosinofílica intracitoplasmática) que se encuentran en todas las regiones neuronales afectadas. La degeneración neuronal genera una deficiencia de dopamina, serotonina, noradrenalina y otros neurotransmisores a nivel del S.N.C. de estos pacientes.

Alteraciones urológicas

El grado de sintomatología del tracto urinario inferior asociado con el Parkinson se correlaciona con la severidad y duración de la enfermedad, pero no con la edad⁷. Se ha comunicado en diferentes series que la presencia de síntomas de vaciado en pacientes con enfermedad de Parkinson varía entre un 37 a 70%^{8,9,10}.

Cuando existen síntomas de vaciado consisten generalmente en urgencia, frecuencia, nocturia e incontinencia por urgencia. Los síntomas obstructivos aparecen menos frecuentemente. El hallazgo urodinámico más común es la hiperactividad del detrusor. Algunos autores atribuyen los síntomas a la edad de los pacientes más que a la enfermedad¹¹.

La teoría propuesta para explicar la hiperactividad del detrusor se basa en que los ganglios basales tienen normalmente un efecto inhibitorio en el reflejo de la micción que se perdería en esta enfermedad debido a un desbalance entre el efecto estimulador sobre los receptores tipo D2 y el inhibitorio sobre los D1. Existe evidencia, mediante estudios con animales, de que las vías dopaminérgicas se encuentran involucradas en el control central de la micción. Mediante el estímulo a los receptores dopaminérgicos D1 se inhibe el reflejo miccional, mientras que al estimular los receptores dopaminérgicos D2 se facilita el mismo¹². La administración de agonistas dopaminérgicos (apomorfin) en pacientes con Parkinson suprime la hiperactividad del detrusor, que resulta de una estimulación ausente o disminuida de receptores D1¹³.

Diferentes series han analizado las alteraciones en el árbol urinario inferior en pacientes con enfermedad de Parkinson (Tabla 2).

La incidencia de síntomas urinarios es similar en ambos sexos y en pacientes tratados y no tratados con drogas antiparkinsonianas¹⁶. Los síntomas de vaciado son más frecuentes en hombres¹⁷. La incontinencia urinaria suele estar acompañada de incontinencia fecal^{11, 13}.

La disfunción sexual e intestinal es más frecuente que la urinaria, alcanzando al 50% de los pacientes, 60 a 80% de los hombres con enfermedad de Parkinson presentan disfunción eréctil^{13,14} y 55% de las mujeres presentan disminución de la frecuencia sexual desde el diagnóstico¹⁴.

El 2 a 8 % de los pacientes se presentan con depresión mayor causada por la disminución en los niveles centrales de serotonina¹⁸, mientras que la degeneración en neuronas colinérgicas contribuye a la demencia¹⁹.

Hallazgos urodinámicos

La hiperactividad del detrusor con coordinación vesicoesfinteriana conservada es el hallazgo más comúnmente observado en estudios urodinámicos correspondientes a pacientes con síntomas atribuibles a enfermedad de Parkinson⁴. Son raras las alteraciones esfinterianas como pseudodisinergia o denervación, y la disiner-gia vesicoesfinteriana sólo se encuentra en 5% de los pacientes. Suele haber confusión en la interpretación del EMG debido a que suele detectarse hasta en 60% de los pacientes actividad esporádica en el esfínter estria-

Autor	Pac (n)	Masc	Fem	Edad (IC 95%)	Asint.	Sínt. de vac.	Sínt. de almac.	Sínt. Comb.	Incont.
Araki	203	40%	60%	67 (37-90)	73%	2%	16%	6%	-
Hattori	110	39%	61%	59 (29-77)	40%	11%	28%	21%	28%
Singer	48	100%	0	66 (39-84)	13%	4%	54%	29%	13%

Pac.: Paciente, Masc.: masculino, Fem.: Femenino. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. Asint.: Asintomático. Sínt. De Vac.: Síntomas de vaciado. Sínt de Almac.: Síntomas de almacenamiento. Sínt. Comb.: Síntomas combinados. Incont.: Incontinente.

Tabla 2. Síntomas del árbol urinario inferior en pacientes con enfermedad de Parkinson.

do durante la contracción involuntaria del detrusor, no siendo este hallazgo causa de obstrucción y no pudiendo catalogarse como disinergia vesicoesfinteriana³. Un hallazgo característico del Parkinson es la bradiquinesia esfinteriana, caracterizada por lenta relajación en el momento del aumento de actividad voluntaria del detrusor.

Existe la teoría de que la hiperactividad de larga duración podría alterar la contractilidad vesical en los estadios avanzados del Parkinson.

La incidencia de anomalías urodinámicas y de síntomas (medidos mediante el I-PSS) se incrementa con la severidad de la enfermedad¹⁶. En el estudio de Araki el único parámetro urodinámico correlacionado con la severidad de la enfermedad fue el residuo postmiccional¹⁴. El I-PSS es útil para evaluar la disfunción vesical en hombres y mujeres^{16,19,20}.

En la Tabla 3 se detallan los hallazgos urodinámicos en diferentes series de pacientes con enfermedad de Parkinson.

Un problema en estos pacientes es diferenciar cuándo los síntomas de vaciado están determinados por la

enfermedad y cuándo por otras causas como ser el agrandamiento prostático. Los pacientes con Parkinson y con patología obstructiva del árbol urinario inferior en general no se benefician al ser desobstruidos pudiendo incluso empeorar los síntomas de vaciado¹.

En la Figura 1 se muestra una curva de presión del detrusor en un estudio urodinámico de un paciente con enfermedad de Parkinson.

Pronóstico de la enfermedad de Parkinson

Los pacientes que desarrollan la enfermedad a edades más tardías presentan progresión más rápida de la misma. El riesgo relativo de muerte asociado con la enfermedad es el doble que en los controles de igual edad, siendo la principal causa la neumonía.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Sólo existe tratamiento sintomático para esta enfermedad. La terapia para las alteraciones urológicas tiene que ser adecuada a cada paciente tomando en cuenta factores como movilidad, demencia, temblor, medicación utilizada y factores obstructivos vesicales.

Autor	Detrusor			Esfínter				
	Pac. (n)	Normal	Hiperrefl.	Arrefl.	Normal	No Inh.	Bradiq.	Disq.
Araki ²¹	70	6 %	70 %	16 %	97%	0 %	0 %	3 %
Hattori	39	51 %	49 %	0 %	97%	0 %	0 %	3 %
Berger ²²	29	10 %	90 %	0 %	39%	37 %	0 %	0 %
Pavlakis ²³	30	0 %	93 %	7 %	76%	0 %	10 %	0 %

Pac.: Paciente., Hiperrefl.: Hiperreflexia, Arrefl.: Arreflexia, No Inh: No inhibido, Bradiq: Bradiquinesia, Disq: Disquinesia.

Tabla 3. Hallazgos urodinámicos.

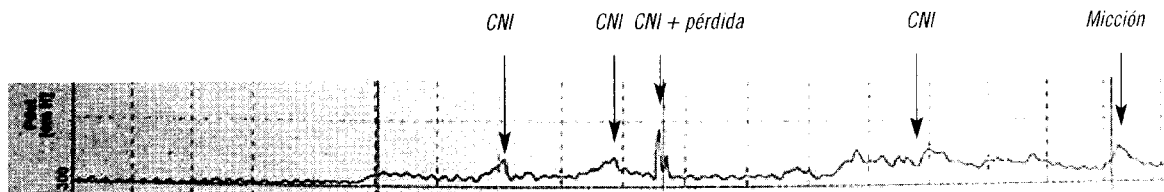


Figura 1. Estudio urodinámico en paciente con Parkinson e hiperactividad del detrusor.

Levodopa: Baja significativamente los síntomas parkinsonianos. No altera la evolución del proceso y sólo es efectiva en períodos limitados de tiempo. Causa como efectos adversos disquinesias y control motor fluctuante (fenómeno On/Off). Los síntomas urinarios mejoran durante el tratamiento al incrementarse la dosis de levodopa²⁴. Se ha propuesto que las propiedades estimulantes de esta droga pueden causar obstrucción del cuello vesical, aunque esto no ha podido ser demostrado en diferentes series de pacientes tratados con L-DOPA.

Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina): son efectivos para tratar síntomas motores solos o combinados con levodopa.

Deben conocerse los efectos urológicos adversos de la terapia antiparkinsoniana.

En la Tabla 4 se detallan los mismos.

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES MICCIONALES RELACIONADAS CON EL PARKINSON

Hiperactividad del detrusor

Anticolinérgicos: Deben ser usados con precaución en pacientes que se encuentran recibiendo drogas que tienen efectos adversos anticolinérgicos por el riesgo de retención urinaria. La *oxibutinina* y la *tolterodina* no han sido evaluados en cuanto a su seguridad y eficacia en

pacientes con enfermedad de Parkinson. Estas deberían administrarse en formas de liberación prolongada para evitar altas concentraciones plasmáticas.

Imipramina: Puede producir efectos aditivos con los anticolinérgicos y con la levodopa, pero debe usarse cuidadosamente aumentando la dosis en forma paulatina y nunca combinada con IMAO.

Agonistas dopaminérgicos: *Yoshimura* examinó los efectos de estas drogas en monos parkinsonianos con hiperreflexia vesical. La *bromocriptina*, un agonista D2 selectivo, actúa como un facilitador de la micción tanto en monos normales como en monos con Parkinson. El *pergolide*, agonista D1/D2, facilita la micción en monos normales pero aumenta el umbral para la misma en parkinsonianos, sugiriendo esto que los monos afectados pierden la inhibición miccional mediada por receptores D1 y que la estimulación D2 selectiva podría empeorar la disfunción vesical²⁶.

Se ha postulado al *tramadol* como supresor de esta sobreactividad mediada por apomorfin^{27,28}.

Estimulación de núcleos subtalámicos

El implante quirúrgico bilateral de electrodos en los núcleos subtalámicos para estimularlos fue diseñado en principio para el control de síntomas motores, pero se cree que mejorarían las alteraciones urológicas de la enfermedad. Se han reportado cambios urodinámicos relacionados con la estimulación subtalámica. La estimu-

Droga	Mecanismo	Efecto Adverso
Benzotropina	Anicolinérgico. Antihistamínico	Retención urinaria
Amantadina	Anicolinérgico. Antihistamínico	Retención urinaria
Carbidopa	Inhibidor de la decarboxilasa	Frecuencia, Incontinencia Retención urinaria
Pramipexol	Agonista D2	Frecuencia, Incontinencia
Pergolide	Agonista D1/ D2	Frecuencia, Incontinencia
Carbidopa-Levodopa	Agonista D1/ D2	Frecuencia

Tabla 4. Efectos adversos urológicos de la terapia antiparkinsoniana.

lación se asocia con el incremento de la capacidad vesical y al aumento de volumen para el reflejo miccional^{27,28}. Todavía el número de pacientes es bajo para confirmar estos hallazgos.

A continuación se describen las medidas terapéuticas recomendadas para las diferentes alteraciones urológicas:

Arreflexia del detrusor:

Presente en 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson. El uso de autocateterismo intermitente limpio puede ser problemático debido a la rigidez y el temblor. Debe considerarse la derivación urinaria con sonda vesical o con cistostomía suprapúbica.

Alteraciones esfinterianas:

Raramente requieren tratamiento específico. La bradiquinesia suele mejorar con el tratamiento general de la enfermedad.

Alteraciones obstructivas:

Suelen ser de manejo complejo dado la concurrencia de hiperactividad del detrusor, obstrucción y terapia medicamentosa.

Incontinencia de orina de esfuerzo:

En mujeres con enfermedad de Parkinson que presentan IOE la incidencia de hiperactividad del detrusor es de 70%²⁹.

CONCLUSIONES

Es importante el diagnóstico certero de esta enfermedad debido a la gran cantidad de diagnósticos diferenciales que a su vez pueden cursar con afecciones urológicas diferentes. Un ejemplo es la atrofia multisistémica que se asocia con alta incidencia de disfunción esfinteriana por denervación del esfínter externo³⁰, rara vez observable en el Parkinson.

La función vesical puede deteriorarse progresivamente con el avance de la enfermedad. Los scores sintomáticos, como el IPSS, son útiles para estimar la severidad y el tipo de disfunción vesical.

Los hallazgos urodinámicos resultan esenciales para determinar la etiología de la alteración vesical.

No existe aún un tratamiento óptimo tanto para la enfermedad como para las alteraciones urológicas que la misma provoca. Los estudios con estimulación subalámica resultan promisorios, pero aún no existe evidencia suficiente acerca de su utilidad.

La enfermedad de Parkinson continúa siendo un problema médico importante dado su gran morbilidad, los altos costos con los que se asocia y la falta de respuesta médica para solucionar los padecimientos que trae a sus pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Walsh: Parkinson's Disease. *Campbell's Urology*, 8th ed., Elsevier, 2002.
2. Weiner W.J., Singer C., Shulman L.: Parkinsonism and Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 13:1611, 1996.
3. DeGroat W.: Anatomy and Physiology of the lower urinary tract. *Urol. Clin. North Am*, 20:383, 1993.
4. De Rijk M, Launer L. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54 (11 Supl 5):S21-3, 2000.
5. Ross G., Petrovich H.: Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drugs Aging* 18(11):797-806, 2001.
6. Sakakibara R, Shinotoh H., Uchiyama T.: SPECT imaging of the dopamine transporter with (123-I)-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J. Neurol Sci.* 187: 55-59, 2001.
7. Araki I, Kuno S.: Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 68: 429-33, 2000b.
8. Berger Y, Blaivas J.G.: Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J. Urol.*,138(4):836-8, 1987.
9. Singer C.: Urinary dysfunction in Parkinson's disease. *Clin. Neurosci.*, 5:78-86, 1998.
10. Pavlakis A, Siroky M. Neurologic findings in Parkinson's disease. *J. Urol.*,129:80-3, 1983.
11. Lemark G., Dewey Jr. R.: Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology*, 1.56(2):250-4, 2000.
12. Seki S, Igawa Y., Kaidoh K.: Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurol. Urodyn*, 20:105-13, 2001.
13. Aranda B, Cramer P.: Effects of apomorphine and L-DOPA on the parkinsonian bladder. *Neurol. Urodyn*, 12(3):203-9, 1993.
14. Araki I, Kuno S.: Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 68:429-33, 2000b.
15. Singer C, Weiner W. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *Eur. Neurol.*,32(3):134-40, 1992.
16. Yamamoto M. Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis and neurochemical background. *J. Neurol.*, 248(3):III5-11, 2001.
17. Korczyn A. Dementia in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 248(3):III 1-4, 2001.
18. Harvey M, Baker K.: Tolterodine versus oxybutinin in the treatment of urge urinary incontinence: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 185:56-61, 2001.
19. Sakakibara R, Shinotoh H.: Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001,92:76-85.
20. Mebust, W. Ackermann, R. Barry, M.: Symptom evaluation, quality of life and sexuality. In: The third international consultation on benign prostatic hyperplasia. Ed. A.T.K. Cockert. Chatelain et al. Paris. *Scientific Communication International*, pp. 255-296.
21. Araki, I, Kitahara M, Tomoyuki O, Kuno S.: Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnor-

- malities and urinary symptoms. *J. Urol.*, 164:1640-3, 2000^a.
22. Berger Y., Blaivas J. G., DeLaRocha E.R., Salinas J.: Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J. Urol.*, 138(4): 836-8, 1987.
 23. Pavlakis A, Siroky M. Neurologic findings in Parkinson's disease. *J. Urol.*, 129:80-3, 1983^a.
 24. Krygowska-Wajs A., Weglarz W.: Micturition disturbances in Parkinson's disease. Clinical and urodynamic evaluation. *Neurol. Neurochir. Pol.*; 36: 25-32, 2002.
 25. Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O. Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286(1):228-33, 1998.
 26. Uchiyama T., Sakakibara R., Hattori T.: Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov Disord.* 18:573-578, 2003.
 27. Finazzi-Agro E.: Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J. Urol.* 169: 1388-1391, 2003.
 28. Pehrson R., Anderson K.: Tramadol inhibits rat detrusor overactivity caused by dopamine receptor stimulation. *J. Urol.* 170: 272-275, 2003.
 29. Khan Z., Starer P.: Urinary incontinence in female Parkinson disease patients. Pitfalls of diagnosis. *Urology* 33(6): 486-9, 1989 Jun.
 30. Sakakibara R., Hattori T., Uchiyama T.: Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 71: 600-606, 2001.