



DISCURSO DE TOMA DE POSESIÓN DEL DR. D. JOSÉ OBESO
INCHAUSTI. 2014

Enseñanzas y Retos de la enfermedad de Parkinson.

José A. Obeso Inchausti

Director, Centro Integral de Neurociencias A.C. (CINAC), HM Hospital Puerta
del Sur, Hospitales de Madrid, Móstoles, Madrid

Catedrático, Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid.

INTRODUCCION. Hitos historicos.

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo proceso neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Presenta una prevalencia del 1-2% en la población superior a los 60 años, ampliándose hasta un 3% en sujetos de alrededor de los 80 años. Actualmente se estima que el número de personas afectas de EP en España puede ser superior a 100.000 pacientes.

En 1817, James Parkinson describió de forma detallada la enfermedad que años más tarde llevaría su nombre. En su monografía (1817) titulada “Un ensayo de la parálisis agitante”, del inglés “An essay on the shaking palsy” (Figura 1), el autor relata su experiencia en 6 pacientes que él mismo había descubierto en las calles de Londres y que presentaban temblor de reposo y alteraciones en la marcha. Parkinson también relató la tendencia a las caídas y alteraciones en el lenguaje.

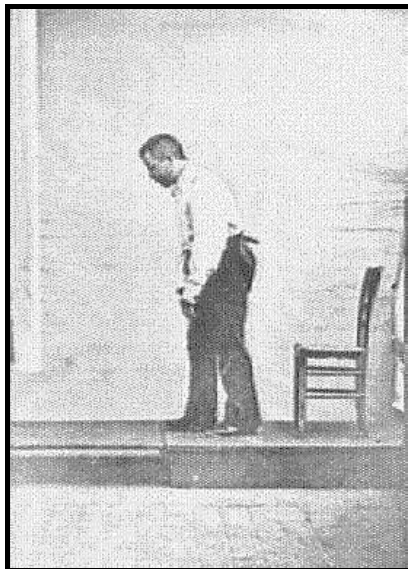
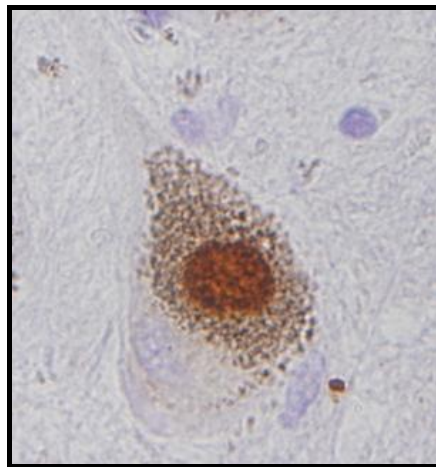


Figura 1: “Ensayo sobre la parálisis agitante”, James Parkinson. Londres, 1817.

Posteriormente Charcot (1880) y Trousseau ampliaron la descripción del cuadro clínico de la llamada *paralysis agitans*, previamente descrito por Parkinson, haciendo un mayor énfasis en la rigidez muscular, la lentitud y el deterioro intelectual que presentaban estos pacientes.

. Hornykiewicz en el año 1959 demostró que la enfermedad se asocia con pérdida dopaminérgica estriatal, descubrimiento que llevó a probar el efecto de la administración de levodopa precursor de dopamina (DA). La constatación del efecto anti-parkinsoniano de la levodopa significó un hito histórico para la EP en particular, pero también para las enfermedades neurológicas en general, al restaurarse un déficit motor grave con un tratamiento sustitutivo por vía oral.

El marcador histopatológico de la EP es la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas hialínicas y acidófilas, conocidos como cuerpos de Lewy (CL), que aparecen en neuronas de la SNpc, pero también en otras regiones del sistema nervioso central e incluso periférico. Los CL, son estructuras esféricas y eosinófilas constituidas por un cúmulo de proteínas (α -sinucleína, ubiquitina y proteínas de neurofilamento) con patológicamente plegadas o mal degradadas, que los sistemas celulares de degradación y reparación no



consiguen suprimir.

Figura 2: Cuerpo de Lewy clásico en la enfermedad de Parkinson

A partir de estas descripciones originales, el espectro clínico de la EP se ha enriquecido notablemente, hasta la actualidad, en que se reconocen numerosas manifestaciones no motoras, asociadas como parte del proceso neurodegenerativo. Sin embargo, los signos cardinales descritos inicialmente persisten como base esencial del cuadro clínico y, de hecho, son necesarios para el diagnóstico.

Características Clínicas

Así la EP se caracteriza clínicamente por la presencia de temblor de reposo, rigidez y acinesia (Lees y cols., 2009). Estas manifestaciones motoras denominadas signos cardinales de la enfermedad, se presentan como consecuencia de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc y la consiguiente disminución en la concentración de DA estriatal, principalmente en la región dorsolateral y posterior del putamen, afectando así directamente a la región motora del estriado. Por ello, en la EP inicial los movimientos automáticos se afectan precoz y prioritariamente. Es típica la disminución del parpadeo espontáneo, la afectación de la expresión facial, la disminución del braceo al caminar que constituyen la hipocinesia. La bradicinesia se refiere a la lentitud del inicio y ejecución de movimientos voluntarios. Con la progresión del proceso neurodegenerativo surgen otras manifestaciones se afecta la marcha el equilibrio. Así, surge una neta anteflexión del tronco y cuello junto con flexión de codos, rodillas y caderas. La marcha es con pasos cortos, arrastrando los pies y con dificultad en la iniciación y giros ("imantación"), que típicamente también puede aparecer al caminar por sitios estrechos, siendo esta última una manifestación de estadios más avanzados de la enfermedad. La imantación mejora con referencias visuales u otras pistas externas. La afectación de los reflejos posturales también tiene importantes consecuencias, ya que predispone a caídas, que presagian un mal curso clínico. Estos signos motores aparecen antes en la evolución cuanto más elevada es la edad en el momento del diagnóstico.

A partir de los 15-20 años de evolución, el síndrome motor característico de la EP queda relegado a un segundo plano en buena medida, la enfermedad se hace multisistema y hay muchas otras manifestaciones neurológicas. Los trastornos cognitivos (disfunción ejecutiva, deterioro cognitivo leve y demencia) psiquiátricos (depresión, apatía, ansiedad, ataques de pánico) autonómicos (estreñimiento, alteraciones urinarias y sexuales, hipersudoración, sialorrea, hipotensión ortostática) y las alteraciones del sueño (hipersomnia diurna, trastorno de conducta del sueño REM, insomnio nocturno) cobran gran relevancia clínica y contribuyen de forma muy relevante a la incapacidad del paciente.

En la actualidad, la duración de la EP se mide en décadas, por lo que el proceso neurodegenerativo progresa durante un largo tiempo y se suma a los afectos normales del envejecimiento

Etiopatogenia

El origen concreto de la EP no está definido. En la actualidad se considera que el proceso de muerte neuronal está la existencia de múltiples mecanismos patológicos y numerosos factores etiopatogénicos en el origen de la EP cuyo rango de causalidad podría comprender desde factores genéticos (por ejemplo, mutaciones) hasta factores puramente tóxico-ambientales (por ejemplo, pesticidas). En la mayoría de los casos se consideraría que una cierta predisposición genética se conjugaría con factores tóxico-ambientales. Así, alteraciones en la función celular basal (ej funcionalismo mitocondrial, alteraciones en el sistema ubiquitin-proteasoma, el estrés oxidativo, excitotoxicidad, procesos inflamatorios, autofagia o apoptosis) junto a factores ambientales probablemente interactúan para inducir el inicio del proceso neurodegenerativo. En este sentido, es bien conocido que existen ciertos grupos neuronales que son más vulnerables en el proceso de envejecimiento y uno de estos grupos lo constituyen las neuronas dopaminérgicas de la SNpc (Body y Bilinska, 1980) lo que justificaría en parte, el que esta población neuronal sea la más afectada.

Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

En la década de los ochenta, concurren varios trabajos anatómicos y fisiológicos que llevaron a postular un nuevo modelo de organización anatómico-funcional de los ganglios basales y su fisiopatología. Se describió la existencia de cinco circuitos: motor, oculomotor, asociativo (dorsolateral prefrontal y lateral orbitofrontal) y límbico. Los circuitos asociativos están implicados en las funciones ejecutivas, toma de decisiones y en la valoración de comportamientos dirigidos a un fin. El circuito límbico está implicado en el aspecto emocional del comportamiento y las emociones. La implicación frecuente y preferente de los ganglios basales en los distintos trastornos del movimiento ha propiciado su estudio anatómico y funcional, siendo el *circuito*

motor el que participa de una manera directa en la función motora y está modulado por las proyecciones dopaminérgicas nigro-estriatales caudales.

El déficit de DA y la pérdida de aferencias dopaminérgicas al estriado provoca una alteración de la actividad del circuito motor de los ganglios basales. Se produce una disminución de la inhibición de la vía indirecta que conlleva una reducción de la actividad del GPe, un aumento del NST, y una menor facilitación de la vía directa que incrementa la actividad del GPi. Los cambios más importantes son la hiperactividad del NST y del GPi. Esta inhibición palidal sobre el tálamo, reduce las eferencias glutamatérgicas excitadoras sobre el área motora, postulándose que este puede ser el origen de la bradicinesia o escasez de movimiento característica de la EP.

Diferentes trabajos bioquímicos en modelos animales de Parkinson han avalado que en el estado parkinsoniano la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la SNc provoca un aumento en la activación funcional de las neuronas de proyección estrio-palidal en la vía indirecta. La clara mejoría de los síntomas parkinsonianos y la reducción de la actividad de los núcleos de salida en monos tratados con MPTP y lesionados en el NST dieron validez al modelo fisiopatológico de EP, que junto la mejoría en la técnica quirúrgica y las complicaciones motoras del tratamiento farmacológico, supuso un cambio en el tratamiento para la EP.

Con todo, numerosas aportaciones en la última década indican que la organización fisiológica y modelo fisiopatológico de los ganglios basales en función del estado dopaminérgico no se sustenta únicamente en términos cuantitativos (frecuencia de descarga de los núcleos con una direccionalidad única y simplificada) tal como la visión clásica mantiene, sino que el modo en que la actividad neuronal se sincroniza generando oscilaciones rítmicas tiene un papel determinante. El nuevo modelo propone que esta actividad oscilatoria se produce por medio de una red compleja de conexiones dispuestas en paralelo y organizadas somatotópicamente, que cuentan con un conjunto de circuitos internos que ayudarían a estabilizar el sistema, tanto intra-como internucleares, todo ello bajo el control dopaminérgico directo. En esta red, la comunicación se daría mediante la transmisión de la información a través de actividades oscilatorias en diferentes bandas de frecuencia, que modulan la señalización y actúan como filtro para las aferencias que entran en el circuito.

Tratamiento

Sin duda, el verdadero reto terapéutico actual reside en encontrar tratamiento(s) que detengan la evolución progresiva del proceso neurodegenerativo. Si bien se han realizado numerosos estudios farmacológicos (selegilina, Vitamina E, Coenzima Q, Creatina, quelantes del Hierro, etc) e invasivos tal como la administración intraputamina de Factor Neurotrófico derivado de la Glia o GDNF, trasplante de cuerpo carotideo y el propio trasplante de células mesencefálicas embrionarias, pues hasta la actualidad no se ha podido demostrar actividad neuroprotectora alguna sobre la muerte neuronal y factores asociados en la enfermedad de Parkinson.

Por tanto, el tratamiento actual es *sintomático* y consiste esencialmente en reponer el déficit dopaminérgico lo antes posible tras el diagnóstico. En general se comienza el tratamiento con un agonista dopaminérgico y/o con *rasagilina* (inhibidor de la MAO-B), reservándose el uso de levodopa (más carbidopa o benserazida) hasta que el déficit motor o las necesidades laborales/personales del paciente lo precise. Entre los agonistas dopaminérgicos disponibles (*ropirinol*, *pramipexol* y *rotigotina*) se prefiere usar las formas de liberación prolongada por vía oral o por vía subcutánea en el caso de la *rotigotina* con el fin de conseguir una reposición continuada y homogénea del déficit dopaminérgico. Con estos fármacos debe tenerse en cuenta que un 15-20% de la población tratada, sobre todo en pacientes jóvenes, emprendedores, hiperactivos, se producen alteraciones del control de impulsos (hipersexualidad, hiperfagia, juego patológico, compras excesivas, hobbismo, etc) que pueden ser muy distorsionantes y comprometer la estabilidad del paciente y su entorno.

La levodopa se utiliza en dosis no superior a 300-400 mg/día. Las complicaciones motoras asociadas a la levodopa dependen en gran medida de su forma de uso, y en concreto de la dosis máxima diaria. Con todo, a medida que el déficit nigro-estriado avanza y los mecanismos compensatorios decrecen, surgen fluctuaciones de la movilidad y movimientos involuntarios que precisan otras alternativas terapéuticas.

El tratamiento con infusión subcutánea de apomorfina o la administración intraduodenal de levodopa (*Duodopa*) son dos métodos efectivos de controlar las complicaciones motoras. Por otra parte, en pacientes con periodos “Off” muy incapacitantes y difícil control farmacológico el tratamiento con estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o del globo pálido interno resultan muy eficaces. Para optimizar el efecto del tratamiento quirúrgico de cualquier tipo es imprescindible elegir candidatos adecuados, realizar la técnica con precisión y dedicar largo tiempo al control post-operatorio.

La evolución a largo plazo de la enfermedad de Parkinson plantea diversos problemas y retos terapéuticos no resueltos en la actualidad. Entre estos debe destacarse, la disfagia y disartria, el trastorno de la marcha y caídas y el deterioro cognitivo.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson debe complementarse desde el principio con un enfoque multidisciplinar que englobe tratamiento rehabilitador, atención psico-afectiva, consejo laboral, etc.