

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Primer Capítulo: LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Profesor ROBERTO GALLARDO TORRES
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo, progresivo que afecta al 1% de la población mayor de 55 años, es más frecuente en el hombre que en la mujer (cerca del 60%). La prevalencia aumenta a medida que avanza la edad alcanzando un 3,1% en pacientes entre 75 y 85 años. La incidencia anual llega a un 20%. La edad de comienzo es alrededor de los 55 años a pesar que dos tercios de los pacientes presentan síntomas entre los 50 y 70 años; en ciertos casos, el diagnóstico puede ocurrir a los cuarenta años, lo cual hace pensar que es el trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer.

La EP se caracteriza por temblor, rigidez muscular, lentitud del movimiento, alteración de la marcha y de los reflejos posturales. Entre los rasgos no motores incluye disminución cognitiva, trastornos autonómicos e interrupción del dormir. En una minoría de pacientes aumenta su incapacidad. Esta enfermedad descrita hace casi doscientos años, aún no se ha identificado su causa, ni su desarrollo, como también una cura o tratamiento efectivo para disminuir su progreso. Varios intentos se han realizado entre ellos nuevos agentes farmacológicos han sido ensayados en estudios clínicos, pero, ninguno ha sido exitoso en evitar el progreso de la enfermedad.

Teorías propuestas para explicar la EP

Se basa en que la EP es producto de la degeneración de la pars compacta de la sustancia nigra, se destaca una despigmentación, una pérdida neuronal abundante y cuyo resultado implica una hipofunción de esa zona. Se incluye además lesiones en el sistema serotoninérgico y colinérgico incluyendo hasta degeneración neuronal en la corteza cerebral. (Braak y Tredici, 2008) Otra área del sistema extrapiramidal implicado en la EP son los ganglios basales y sobre

todo el núcleo subtalámico (NST) que se vuelve hiperactivo como resultado de la pérdida de la inhibición provocada por la hipofunción de la sustancia nigra.

Hoy se sabe que el NST, es el principal relevo sináptico de la vía indirecta de los ganglios basales; y su salida, influencia la actividad motora, la cual, se realiza a través del globo pálido interno y la sustancia nigra provocando los síntomas parkinsonianos.

Se postula que la hiperactividad del (NST) promueve excitotoxicidad glutamatérgica, (Fitsanakis y cols., 2006) que puede acelerar la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Temel y cols. 2006 encontraron que la estimulación eléctrica del núcleo subtalámico puede proteger a las neuronas de la sustancia nigra de la pérdida neuronal después de tratamiento con 6-hidroxidopamina. Además, observaron que, en animales estimulados en NST, la cantidad de neuronas perdidas fue más baja que la de los controles. Del mismo modo el ácido kaínico induce lesión específica en el NST, con lo cual se concluye que se reduce la pérdida de neuronas nigrales tal como con la 6-hidroxidopamina.

Recientemente Wallace y cols. 2007 lograron observaciones importantes usando 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en un modelo de la enfermedad de Parkinson en monos. Los autores encontraron que la estimulación eléctrica del NST antes y después del tratamiento con MPTP evita la pérdida neuronal en un 20% menos que los animales que no recibieron tratamiento.

La observación que MPTP provoca un trastorno motor parecido a la EP ha interesado a investigadores a buscar otros factores ambientales neurotóxicos que puedan provocar la EP. Hallazgos recientes han descrito que los radicales libres producto del metabolismo de la dopamina endógena pueden participar en la muerte neuronal relacionado con una sobreexpresión en las neuronas de proteínas reguladoras del ciclo celular (Teoría del estrés oxidativo, Rodríguez B. y Rodríguez S., 2006; Mochizuki y cols., 1997).

Se han descrito alteraciones en la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) en la sustancia nigra y del complejo 1 mitocondrial de las plaquetas (Boldirev A y cols., 2008). Todavía no se conoce la importancia de la SOD en la génesis de la EP.

Autores han encontrado que factores genéticos pueden estar involucrados en la génesis de la enfermedad. La historia familiar parece incidir fuertemente en un 25% de los casos. El índice genético puede ser de tipo autonómico dominante. Los genes conocidos de la enfermedad y sus mutaciones genéticas causan la enfermedad. Un estudio de 2005 encontró que la proteína *alfa-sinucleína* normal puede ayudar a otras proteínas que son importantes para que la transmisión nerviosa se pliegue correctamente y si la alfa-sinucleína se altera puede implicarse en la EP (Martinez M y cols. 2008). Otros estudios han sugerido que la proteína *parkina* normal protege a las neuronas de una variedad de amenazas como la toxicidad y la excitotoxicidad de la alfa-sinucleína, Actualmente se reconocen otros genes involucrado tales como: parkina DJ-1, PINK1 y LRRK2. y que causan formas raras y de inicio temprano de la enfermedad de Parkinson.

Resultados conflictivos sobre estos hallazgos farmacológicos experimentales. En pacientes con EP avanzada no mostró deterioro clínico durante 4 años (Visser-Vandeewalle y cols., 2005). Hilker y cols., 2005 usando [¹⁸F]-fluorodopa mediante tomografía de emisión de positrones (PET) como marcador para la progresión de la enfermedad, encontraron que la función dopaminérgica continúa disminuyendo después de 16 meses de terapia con estimulación del NST. La L-dopa introducida por Cotzias y cols., en 1967 constituye un fármaco eficaz en el tratamiento de EP pero hoy se describe como un fármaco que genera discinesias (movimientos anormales) y toxicidad que puede aún acelerar la progresión de la enfermedad (Eun-Sook y cols., 2008; Fahn S, 2005). Sin embargo, Fahn (2004), describe que la L-dopa causa un efecto sobre el transportador de la dopamina, que interfiere con el ligando lo que induce a una disminución de la densidad del transportador de la dopamina y llega a la conclusión que la dosis es el factor que puede producir discinesias.

Sin embargo, la discusión de que si la L-dopa es neurotóxica, es dependiente de su mecanismo de acción, ya que está asociada a una elevación de la homocisteína (Müller y cols., 2004). La L-dopa es metabolizada a dopamina (neurotransmisor mayoritario) en los ganglios basales en donde ocurre la acción de la dopa-descarboxilasa de tal manera que su administración a los pacientes

corrige en parte el déficit dopaminérgico. En la mejoría transitoria inducida por la L-dopa del temblor parkinsoniano alcanza también a la bradicinesia. Esta mejoría se puede apreciar durante 2 o 3 años a partir de los cuales el 30% tiende a empeorar, otro 30%, lo hace más rápidamente de tal manera que al cabo de 6-7 años la incapacidad se aprecia como al comienzo del tratamiento.

Una estrategia alternativa para prolongar el efecto clínico de la L-dopa es inhibir su metabolismo a través de inhibidores reversibles de la enzima catecol-orto-metil-transferasa (COMT) como son tolcapone que inhibe la COMT central, que en la actualidad se ha suspendido debido a casos de hepatitis fulminante (Lucena y Andrade, 2005). Otro fármaco usado es el entecapone y el nitecapone que bloquean la conversión periférica de la L-dopa.

Tratamiento Neuroquirúrgico Esterotáxico de la EP

Mediante la tecnología moderna de imagenología se puede registrar unidades neuronales que descargan anormalmente e identificar con mucha precisión para elegir el punto que interrumpe la vía anormal. Existen tres puntos para los distintos tipos de pacientes que portan la enfermedad y depende de la sintomatología predominante. Los puntos señalados son: el pálido interno, el núcleo ventrolateral talámico y el núcleo subtalámico. La palidotomía puede indicarse en pacientes que han tenido graves discinesias con L-dopa. Las lesiones del núcleo ventrolateral en gran parte se han sustituido por estimulación eléctrica con dispositivos de estimulación constante con electrodos implantados que provocan una inhibición de los síntomas.

Este procedimiento mejora en forma importante el temblor. Las lesiones talámicas (talamotomía del núcleo ventrolateral) mejoran de manera importante el temblor y la rigidez del lado opuesto a la lesión disminuyendo también la bradicinesia. Desgraciadamente no alteran el progreso de la enfermedad.

En la actualidad se han implantado células de la zona epitelial de la retina en el cerebro de pacientes las cuales producen dopamina y que mejoran la sintomatología motora en pacientes parkinsonianos. (Stover y cols., 2005). Por otra parte la farmacología ha apoyado el tratamiento con una nueva alternativa se

trata del parche que contiene rotigotina (agonista dopaminérgico) que llega mediante la sangre al cerebro y ejerce su acción por 24 horas. La FDA ha dado un aviso en Abril de este año determinando el retiro de rotigotina en parche porque se forman cristales en el parche y disminuye su efecto.

REFERENCIAS

Boldyrev A, Fedorova T, Stepanova M, Dobrotvorskaya I, Kozlova E, Boldanova N, Bagyeva G, Ivanova-Smolenskaya I, Illanoshkin S. (2008) Carnisone Increase efficiency of Dopa therapy of Parkinson's disease: A pilot study. *Rejuvenation Res.* 11 (4): 821-827

Braak H, Tredici K (2008) Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp Neurol* 212 (1): 226-229.

Cotzias GC, van Woert MH, Schiffer LM, (1967) Aromatic amino acid and modification of parkinsonism *N Engl J Med* 276: 374-379.

Eun-Sook EY, Lee HC, King J, Charlton C. The role of 3-O-methyldopa in the side effects of L-dopa (2008) *Neurochem Res* 33: 401-411

Fitsanakis VA, Au C, Erikson KM, Aschner M.(2006) The effects of manganese on glutamate, dopamine and γ -aminobutyric acid regulation. *Neurochem Int* 48: 426-433.

Lucena MI, Andrade RJ (2005) Incrementando la detección de reacciones hepatotóxicas en la práctica clínica: un compromiso de calidad. *Rev esp enferm diag* 97 (3): 145-153.

Martinez M, Tallozy Z, Kaushik S, Massey AC, et al., (2008) Dopamine-modified α -synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *J Clin Invest* 118: 777-778

Mochizuki H, Mori H, Mizuno Y. (1997) Apoptosis in neurodegenerative disorders *J Neural Transm Suppl* 50: 125-140.

Müller T, Hefter H, Hueber R, Jost W, Leenders K, Odin P, Schwarz J (2004) Is levodopa toxic? *J Neurol* 251 [Suppl 6] : VI 44-VI 46

Rodríguez B y Rodríguez S. (2006) Relación entre estrés oxidativo y ciclo celular en la etiología de la muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson. Efectos de los antioxidantes. *MAPFRE* 17 (1) 47-61

Stover N, Bakay R, Subramanian T, Raiser CD, Comfeldt ML, Schweikert AW, Allen RC, Watts RL. (2005) Intraocular implantation of human retinal pigment

epithelial cells attached to microcarriers in advanced parkinson disease Arch Neurol 62 : 1833-1837.

Temel Y, Visser V, Kaplan S, Kozan R, Daemen ARC, Bloland A, Schmitz C, Steinbusch WM. (2006) Protection of nigral cell death by bilateral subthalamic nucleus stimulation. Brain Res 1120: 100–105

Vissser-Vandewalle V Van der Linden C, Temel Y, Celik H, Ackermans L, Spince maille G, Caemaen J. (2005) Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study Parkinsonism Relat Disord 11 : 157-165

Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, Benabid AL. (2007) survival of midbrain dopaminergic cells alter lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. Brain 130: 2129-2145