



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



Enfermedad de Parkinson

Abordaje Integral No Farmacológico en la Enfermedad de Parkinson

Progresos en la Enfermedad de Parkinson. Una perspectiva histórica.

Cuando uno habla de perspectivas futuras tiene que recorrer la historia necesariamente. Y cuando se habla de la historia de la Enfermedad de Parkinson (EP), todo empieza en 1817. ¿Por qué? Porque la famosa tesis del inglés James Parkinson se realizó en esa fecha. Pero en el propio ensayo sobre la parálisis agitante (así la llamó), él deja sentado que ya hay menciones en la literatura de los clásicos (Hipócrates, Galeno, etc.) sobre la existencia de temblores. Incluso alguno de esos clásicos logra diferenciar el temblor de reposo -que hoy sabemos, es tan típico de la EP- de otro tipo de temblores como el temblor de la postura, propio del temblor esencial. Pero no existía una categoría nosológica de una enfermedad como tal. Lo describe muy bien, ya en 1817.

- Hornykiewicz es de nombre Oleh y mas que un autor es un bioquímico austriaco

James Parkinson era una personalidad muy curiosa porque no solamente era médico, sino que también era una suerte de paleontólogo que publica algunos de los primeros libros de fósiles en Inglaterra; coleccionaba fósiles e incursionó también en aspectos sociales y políticos. Era lo que podríamos llamar un librepensador, es decir, no se ceñía mucho a las ideas que imperaban en ese momento en Inglaterra, lo cual no resultaba fácil. Tanto que alguno propuso cortarle la cabeza directamente; así era como se solucionaban las cosas en esa época.

Era una persona muy polifacética y hace esta observación muy aguda sobre seis pacientes, que en realidad no son pacientes que acuden a su consulta, sino que son personas que él observa en las calles de Londres; los ve caminar muy lento, con temblores y le evocan algunos pacientes que él sí había visto en su consulta. Entonces decide agrupar esas observaciones (que hoy en día una revista médica arbitrada jamás publicaría porque se trata de observaciones en la calle). Él decide llamarla "Parálisis Agitante", como muchas veces nos describen los pacientes su situación: "se me ha paralizado el brazo, se me ha paralizado la pierna, no tengo fuerzas".

Hoy sabemos que no es un problema de fuerzas, el fenómeno es otro, no es una parálisis, sino que lo llamamos "aquinesia" o "bradiquinesia" que significa pérdida o disminución del movimiento, uno de los elementos fundamentales de la enfermedad. El otro fenómeno es el temblor, cuya principal característica es que se manifiesta en reposo. Otro elemento cardinal es la rigidez aunque él no la pudo asentar en su descripción porque no examinó directamente a los pacientes.

Al inicio de la tesis, hace una genial descripción de la enfermedad que aún hoy tiene vigencia: "Movimientos involuntarios de carácter tembloroso con disminución de la fuerza muscular que

afectan a partes que están en reposo, provocan una tendencia de la inclinación del cuerpo hacia adelante y una forma de caminar a pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados.”, Más allá que hoy sabemos que el sentido del olfato, incluso antes de empezar los síntomas motores, se afecta, y que, en algunos casos avanzados algunos aspectos de las facultades cognitivas también se pueden alterar, sigue teniendo vigencia esta definición.

Si bien él lo presenta al Real Colegio de Médicos de Londres, el trabajo pasa un poco desapercibido hasta que un neurólogo francés muy importante, uno de los fundadores de la neurología moderna, llamado Jean-Martin Charcot viaja a Londres porque alguien le comunica que había un trabajo sobre pacientes con temblor y lentitud y él ya venía observando en París esa situación. Charcot ve claramente que estamos ante una enfermedad, una entidad nosológica, ya que tiene un curso clínico; es un cuadro clínico que podemos describir en todos sus aspectos y una historia natural, es decir, un desarrollo de la enfermedad que es común a todos los casos aún habiendo variaciones individuales. Él agrega a la descripción la rigidez, que como James Parkinson no había descrito, pero tiene el acierto de llamar a la enfermedad en 1881, la enfermedad de James Parkinson. Y bueno, ese epónimo -como llamamos en medicina a los nombres de las enfermedades que llevan el nombre de sus autores- lo conservamos hasta hoy.

Charcot publica sus trabajos en un libro que se llama "Las lecciones de los martes" en la Salpetriere que era el hospital donde Charcot daba sus lecciones. Y ahí está la descripción y él llama a la enfermedad "la Enfermedad de Parkinson". Otra intuición notable que tiene es empezar a probar, en los pacientes con temblor, sustancias derivadas de alcaloides de la Belladonna. Él comenzó a observar que estas sustancias, que hoy sabemos se llaman anticolinérgicos mejoran el temblor. Al día de hoy en algunos casos de EP, por ejemplo, pacientes jóvenes con mucho temblor seguimos utilizando derivados alcaloides de la Belladonna.

Otro hito fundamental ya es en 1913 cuando Frederick Lewy empieza a observar los cerebros de las personas con EP al microscopio, viendo que en el citoplasma de las neuronas hay unos redonditos con unos acúmulos se llamaron posteriormente "cuerpos de Lewy". Los cuerpos de Lewy son justamente la lesión patológica elemental o fundamental que provoca la EP.

Hoy sabemos, a partir de la década de los '90, que los cuerpos de Lewy tienen adentro una proteína que la neurona no pudo eliminar que se llama alfa-sinucleína. ¿Y por qué no la pudo eliminar? Porque el problema esencial de la EP, que es común a todas las enfermedades neurodegenerativas, es no poder eliminar aquellas proteínas mal plegadas, mal construidas, mal estructuradas. Existe un mecanismo natural de las células para eliminarlas pero en las enfermedades degenerativas falla, entonces la proteína se acumula dentro de la neurona y lleva a la neurona a la degeneración, luego a la pérdida de su función y posteriormente a la muerte neuronal.

Mucho más adelante, en el año 2003, un patólogo (patólogos son los que miran al microscopio el cerebro) un neuropatólogo y la esposa, ambos se llaman Braak, los esposos Braak, estudiaron cómo se difunden los cuerpos de Lewy y enferma a las diferentes neuronas en los diferentes estadios de la EP.

En 1919 hay otro hallazgo fundamental: un autor que se llama Konstantin Tretiakoff encuentra que los cuerpos de Lewy destruyen un grupo de neuronas que están ubicados en la sustancia nigra o negra que está en la parte más alta del tronco del cerebro. Descubrió que ahí se originaba el problema que determinaba los síntomas motores: el temblor, la rigidez y la bradicinesia (lentitud).

En 1950, otro autor que se llama Arvid Carlsson realizaba experimentos con animales -en este caso con conejos- y les inyectaba una sustancia llamada reserpina. Él quería investigar como reaccionaban las arterias del cerebro a la reserpina. ¿Pero qué pasó cuando inyectó la reserpina

en los conejos? Los conejos se volvían extremadamente lentos, muy parecidos a los pacientes con la enfermedad de Parkinson. Y fue más allá, luego de preguntarse por qué sucedía eso y al observar esa similitud, resolvió experimentalmente inyectarles Levodopa a los conejos. ¿Y qué observó para su sorpresa? Que los conejos que estaban muy lentos comenzaban a ser mucho más rápidos. La dopamina ya se había sintetizado por un químico en 1910 y la levodopa -que es el precursor de la dopamina- ya se había sintetizado en 1911.

Más tarde, en la década del '40, un neurocirujano, Irving Cooper, estaba haciendo una operación en el cerebro y para evitar que se formara un hematoma mientras estaba haciendo la cirugía tuvo necesariamente que ligar una arteria, es decir, coserla e interrumpir la circulación sanguínea a ese nivel. Eso provocó un infarto pequeño en una zona del cerebro que es el tálamo. El paciente, que estaba siendo operado por una enfermedad determinada neuroquirúrgica, además tenía EP. Grande fue la sorpresa cuando el paciente se despertó de la cirugía y el neurocirujano observó que luego de ligar la arteria, los síntomas de EP -sobre todo el temblor- desaparecían. Eso dio origen a toda la etapa de la cirugía del Parkinson. ¿Por qué? Porque empezaron los científicos a deducir que anulando determinadas partes del cerebro que funcionan mal en los pacientes con EP, se producen mejorías. Este neurocirujano tiene el mérito de haber hecho la correlación entre esos hechos aparentemente accidentales.

En 1960, el bioquímico austríaco llamado Oleh Hornykiewicz hace una observación clave en la historia de la EP que es detectar la falta de dopamina en el cuerpo estriado del cerebro humano de los pacientes con Parkinson. A esta altura de la historia de la EP ya hay una historia natural, unos caracteres tipos, una lesión patológica elemental -los cuerpos de Lewy, que hoy sabemos que son acúmulos de una proteína llamada alfa-sinucleína- y ya se sabe con certeza el neurotransmisor involucrado: la dopamina. Se sabía mucho en la década de los '60, pero respuestas a los pacientes eran pocas. Los pacientes seguían sufriendo, seguían con sus síntomas y muy poco se podía hacer. La propuesta de la comunidad científica fue darles dopamina a los pacientes pero no es posible, porque al inyectarles dopamina produce efectos más dañinos que beneficiosos en las arterias y en el corazón.

Como todo en la medicina, es un balance, una ecuación de costos y beneficios. Entonces se plantea dar un precursor de la dopamina. ¿Y cuál es el precursor de la dopamina? La levodopa, que ya había sido sintetizada en 1911. Pero ¿quién se anima a inyectarle a los pacientes levodopa? Nadie se animaba porque no se sabía lo que iba a pasar, pero fue Cotzias en 1967 quien realiza la primera experiencia en pacientes con EP voluntarios y les inyecta en las venas levodopa. Las primeras veces que lo inyectó hubo problemas: había algunas mejoras en los síntomas de Parkinson, pero a los pacientes les bajaba enormemente la presión, tenían grandes problemas digestivos (mareos, vómitos, etc.). Lejos de abandonar esa vía de mejoría, otros autores decidieron, en vez de darla por las venas, dar levodopa por boca. Si bien los efectos adversos fueron menores, en el balance seguían siendo muy grandes. El siguiente paso de los científicos fue idear una sustancia llamada dopa decarboxilasa, que es la enzima que transforma la levodopa en dopamina. Como solamente actúa a nivel del cerebro, en el resto del cuerpo la levodopa no se transforma en dopamina, que es lo que da esos efectos adversos inadmisibles.

En una primera etapa, el uso de la levodopa generó una suerte de euforia en la comunidad neurológica. Algunos autores dijeron que se estaba curando el Parkinson, porque en algunos pacientes desaparecían totalmente los síntomas. Sin embargo, sabemos hoy que esa etapa se llama Luna de Miel o *Honey Moon*, una etapa donde todo va bien, pero a los seis o diez años la levodopa sigue funcionando pero puede empezar a dar algunos problemas. Esos problemas son las fluctuaciones y las discinesias. Debemos complementar con otras medidas farmacológicas y en algunos casos de cirugía, más todo el tratamiento de ejercicios y de rehabilitación para poder mejorar los síntomas de Parkinson.

Para finalizar, no quiero dejar de mencionar -hablando de historia- que ya en 1969, en el Hospital de Clínicas, el Prof. Carlos Chouza, pionero del estudio de la EP en el Uruguay, empieza a aplicar el tratamiento con levodopa.

Básicamente, la duración del efecto de la levodopa empieza a ser cada vez menor a medida que pasan los años -lo cual es variable de paciente a paciente-. Empiezan a aparecer esas fluctuaciones bruscas en las que el paciente queda rígido como si le bajarán la llave, por eso la palabra "off" y, por otro lado, la aparición de movimientos involuntarios que a veces pueden ser muy discapacitantes: las conocidas disquinesias.

En concomitancia con el desarrollo de la levodopa, se habían hecho algunas observaciones a fines de los '60 y principios de los '70 de algunos compuestos que también tenían acción anti-parkinsoniana y que estaban relacionados químicamente con la dopamina. El primero de estos fue la apomorfina, que en realidad es un derivado químico de la morfina, el cual es un excelente anti-parkinsoniano; saca los síntomas rápidamente; pero tiene la contra de que la duración del efecto es sumamente corta, que debe administrarse de forma intravenosa y además tiene cierta toxicidad.

Hoy la apomorfina, que forma parte de un grupo farmacológico que se denomina agonistas dopaminérgicos, todavía tiene un lugar en el tratamiento de la EP en los episodios de off. Se reserva para esas situaciones, pero no como un tratamiento de mantenimiento crónico. Si hay una neurodegeneración, la capacidad para procesar la levodopa ya no es la misma.

Entonces estas moléculas nuevas lo que lograban era unirse directamente al receptor de dopamina y activarlo, por lo cual sus acciones, sus beneficios, sus efectos, son similares a las de la levodopa y supuestamente, se iban a saltar todo ese paso de que la levodopa tenía que entrar en la neurona y todo lo demás, por lo cual se creía que iban a ser muy útiles, sobre todo cuando empiezan las etapas de las fluctuaciones motoras y los episodios de off. Pero con el paso de los años se ha demostrado que en realidad no es directamente así y hasta ahora ninguno de los compuestos dopaminérgicos, de los agonistas dopaminérgicos que han salido al mercado han superado el efecto parkinsoniano de la levodopa. Sí han contribuido sustancialmente al tratamiento porque se pueden usar por ejemplo en pacientes que empiezan su enfermedad no muy añosos -se puede empezar como monodosis y de esa manera se reserva la levodopa para etapas un poquito más tardías- y son además anti parkinsonianos buenos, en los ensayos químicos se ha visto que quedan al mismo nivel de la levodopa, pero no la superan y tampoco resolvieron estos grandes problemas, estas fluctuaciones, estos problemas que da la levodopa a largo plazo.

Hay dos grandes grupos de agonistas dopaminérgicos: los primeros que se sintetizaron eran derivados del ergot; Charcot usó preparaciones con ergot (en el siglo XIX) y había reportado que tenía ciertos beneficios. Más recientemente sobre la década de los '80 aparecieron los de nueva generación que no son derivados del ergot y que tienen menos efectos adversos, una vida media un poco mayor; se pueden usar menos veces al día. Son los que se siguen utilizando hoy en día como es el Pramipexol, Ropinirol, la Rotigotina -que se aplica en forma de parches- dejando a los primeros que habían sido usados (bromocriptina, el pergolide, lisuride) en un segundo lugar; en realidad, hoy en día prácticamente no se están usando.

¿Cuál fue el próximo paso entonces? Fundamentalmente este gran problema que tenemos con el tratamiento de la EP que son las fluctuaciones motoras del uso de la levodopa y la terapia dopaminérgica, dio paso a que se empezaran a buscar otras estrategias de tratamiento. Entre estas otras estrategias de tratamiento entra la cirugía. En realidad, la cirugía dentro de la EP no nació en las últimas dos o tres décadas, cuatro ya, sino que tiene una historia mucho más antigua. Ya a principios del siglo XX hubo un neurocirujano que se llamaba Leriche que en 1912 aplicó un tratamiento de rizotomía posterior bilateral. ¿Qué quiere decir eso? que seccionaba raíces nerviosas que venían de la médula espinal en los niveles cervicales y veía que con eso había una

mejoría del temblor. Después de él vinieron otros que hicieron lesiones en lo que se llama la vía piramidal, que es la vía fundamental encefálica en la médula espinal, que coordina los movimientos voluntarios. En ese momento no se sabía todo lo que se empezó a conocer posteriormente de la fisiopatología de la EP; lo que se conoce hoy como el sistema extrapiramidal que involucra a los ganglios basales, que son estructuras internas, núcleos de cuerpos neuronales internos, dentro del cerebro, que están muy profundos. Se sabe hoy en día que esos núcleos se conectan con la corteza cerebral en forma de loops y que estos circuitos son los que están alterados en la EP.

Entonces, hasta la década de los '40 los neurocirujanos probaban seccionar distintas topografías del sistema nervioso que, en realidad, no involucraban a los ganglios basales sino a la vía piramidal y otros lugares. Hasta que en la década de los '40 aparece un neurocirujano, Mayer, que deliberadamente hace una lesión en el sistema extrapiramidal, y observa que en esta técnica había un alivio de lo que era fundamentalmente el temblor y la rigidez. A esto se le suma el hecho que comentó el Dr. Amorín, el descubrimiento casual del neurocirujano Cooper, quien plantea que la falta de irrigación a una cierta área del cerebro - que produce una lesión en ese área del cerebro- controla los síntomas de la EP. A partir de allí se empezaron a realizar ensayos clínicos, fue una especie de boom de hacer este tipo de lesiones, hasta que aparece la levodopa en el '69 con su gran repercusión a nivel de la mejora de los pacientes sin necesidad de generar lesiones, con el riesgo que eso implica.

Cabe destacar que estos primeros intentos neuroquirúrgicos de vencer los síntomas traían consigo una gran morbilidad. Primero que tenían una alta mortalidad, hay pacientes que no superaban la lesión, y además quedaban con problemas, y el otro hecho muy importante a destacar es que en realidad los neurocirujanos en este tipo de procedimientos hacían operaciones que eran "a cielo abierto". Tenían que abrir el cráneo y cortar la corteza cerebral; llegar a esos núcleos profundos implica lesionar una serie de estructuras, de sustancia blanca, y eso dejaba al paciente a veces con efectos no deseados como posibles parálisis.

En la década de los '50 hubo dos neurocirujanos que empezaron a poner a punto una técnica que se llama estereotaxia que fueron Spiegel y Wycis, norteamericanos. ¿Y qué es la estereotaxia? Es un sistema por el cual usando las coordenadas del espacio uno puede localizar un punto dentro de una estructura. Imagínense que la cabeza es como una pelota, y que yo quiero localizar un punto adentro de esa pelota. Para localizar ese punto necesito tres coordenadas precisas. En el cráneo pasa lo mismo, un eje de coordenadas sería el anteroposterior que es el eje Y, otro sería el X que es de derecha a izquierda y el Z en altura. Si tenemos tres coordenadas de ese sistema en tres dimensiones, yo puedo localizar un punto adentro del globo, en este caso en el cráneo. Entonces estos neurocirujanos desarrollaron este sistema colocándole al paciente una estructura alrededor de la cabeza que tenía coordenadas y localizando a través de esas coordenadas, haciendo una incisión y siguiendo un trayecto con un catéter, el punto que ellos querían localizar.

¿Por qué es tan importante este sistema? Porque permite realizar tratamientos mínimamente invasivos sin tener que lesionar otras estructuras. Esto que fue promovido en la década de los '50 empezó a ser utilizado en distintas partes del mundo por diferentes neurocirujanos, diferentes grupos, en Francia por Talairach, en Suecia por Leksell, en Alemania por Blichard, en Japón por Narabachi. En la década de los '60 se decía que era la principal indicación para procedimientos de este tipo -de neurocirugía funcional- era la EPI.

Luego viene la etapa de la levodopa, entonces el interés por la cirugía decae hasta que en el '85 se reactiva nuevamente con Laitinen que retoma la palidotomía, que es la lesión de uno de los núcleos basales del encéfalo y globo pálido para tratar fundamentalmente las complicaciones de la levodopa, que pueden empeorar bastante la calidad de vida de la persona. Se vio que con lesiones en el globo pálido esto -en algunas personas- mejoraba. Ahí se reactivó lo que fue la neurocirugía para pasar a una etapa moderna que hoy llamamos neuromodulación. Es decir, tenemos dos posibles tratamientos quirúrgicos: uno es el lesional -que es lo que se empezó a

hacer ya desde la década de los '40- y la nueva etapa de la neurocirugía funcional, la neuromodulación, que es hacer llegar a ese núcleo pulsos de corriente eléctrica. Con esos pulsos no se lesiona el sistema, lo que se hace es inhibirlo, interrumpir la comunicación de ese circuito que está funcionando anómalamente, y con eso se ha visto que han mejorado los síntomas.

En la década del '80 se empieza a probar la introducción de un marcapaso -que se coloca subcutáneo (debajo de la piel) y se llevan los cablecitos y los electrodos a esos núcleos profundos del cerebro. Se empezó a ver que se podía disminuir la dosis de levodopa, que el paciente mejoraba la calidad de vida y que estas complicaciones motoras fluctuantes mejoraban. Esto es lo que hoy en día se conoce como estimulación cerebral profunda- o su sigla en inglés *deep brain stimulation*- DBS, que fue finalmente aprobado para el uso en seres humanos por la FDA que es una institución norteamericana que regula los tratamientos a nivel de los seres humanos. En el año '93 se empezó a aplicar esta técnica y en 1997 la FDA la prueba para el tratamiento del temblor esencial en un núcleo del tálamo, que se llama núcleo ventral intermedial del tálamo.

En el 2002 se empezó a usar para la EP y en el 2003 para las distonías. Hoy en día es un tratamiento que está aceptado pero no todos los pacientes van a beneficiarse de la neurocirugía, de la neuromodulación. Es muy importante la selección previa de esos pacientes, por sus características clínicas, por su historia clínica, por sus comorbilidades, y por lo que se puede esperar que se vayan a mejorar. Uruguay dio un paso muy grande cuando se conformó un equipo de neurocirugía funcional -que ya lleva más de 10 años trabajando- equipo interdisciplinario que puede evaluar a sus pacientes desde diferentes áreas y dar su opinión. Los resultados vienen siendo buenos y han cambiado la perspectiva a muchos pacientes.

La EP sigue siendo incurable; lamentablemente hoy no tenemos una cura para frenar el proceso neurodegenerativo. Hay muchísima investigación, cada vez más. Con el Dr. Amorín hemos tenido la posibilidad de asistir a varios encuentros científicos y nos sorprende cada vez que vamos, parece que se duplica, se triplica, la cantidad de estudios que hay con respecto a la enfermedad en distintas áreas. Ha habido un desarrollo en los últimos 200 años (particularmente en el siglo XX) para mejorar la calidad de vida de la persona con EP.

En las últimas dos décadas se vio que el ejercicio físico es fundamental, la rehabilitación física es tan importante como la medicación dopaminérgica. En los congresos hay una sección especial para los estudios y ensayos clínicos que tienen que ver con el ejercicio físico.

Hoy sabemos que la EP no es una enfermedad netamente motora sino que compromete otros sistemas de nuestro cerebro, dando lugar a síntomas que son conocidos como síntomas no motores, que no dejan de ser menos invalidantes que los motores y a veces más preocupantes, entre los cuales podemos citar el deterioro cognitivo, los trastornos del sueño, los problemas psiquiátricos (la ansiedad, la depresión), la falta de olfato, algunos problemas de hipotensión postural.

Otro gran progreso que ha habido, en los últimos años, (ya desde la década de los '90) es en el área de la genética. Al principio no se creía que tuviera gran trascendencia, pero en la década de los '90, unos investigadores en Europa empezaron a detectar algunas formas familiares -que son raras en realidad- que están determinadas puramente por una mutación en un gen. A raíz de eso, se empezaron a investigar esos grupos de familias que tenían Parkinson familiar y se empezó a codificar ciertas proteínas, que tenían determinadas funciones dentro de la célula, por lo que se comenzaron a armar modelos de patogenia o de fisiopatología de la enfermedad, que hoy en día son muy importantes han dado lugar también a más investigación y tratar de entender por qué se produce la enfermedad y desarrollar nuevas terapias. Ese ha sido el mayor aporte de la genética en la EP.

Prof. Adj. Dr. Ignacio Amorín.

Neurólogo. Profesor Adjunto del Instituto de Neurología.

Integrante de la Sección Parkinson y Movimientos Anormales. Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, UDELAR.

Dr. Andrés Lescano

Asistente de Neuropsicología del Instituto de Neurología. Posgrado de Neurología. Integrante de la Sección Parkinson y Movimientos Anormales, Instituto de Neurología, Universidad de la República, Facultad de Medicina, UDELAR.

Charla realizada vía Plataforma Zoom, 28 de abril de 2020.