

Impresiones del 24º. Congreso Internacional de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (Virtual), Setiembre 2020.

En este capítulo me propongo, como objetivo general, discutir los puntos salientes del Congreso Internacional Virtual de MDS 12-16 Septiembre 2020.

Se destacaron los siguientes temas a través de las distintas ponencias del congreso:

1. Importancia del ejercicio físico en la Enfermedad de Parkinson (EP).
2. Rol de la dieta en la EP.
3. Relevancia de la microbiota como potencial herramienta diagnóstica y terapéutica en la EP.
4. Novedades en el tratamiento farmacológico de la EP.
5. Importancia a futuro del rol de la terapia génica en la EP.
6. Nueva tecnología en dispositivos de Estimulación Cerebral Profunda. DBS: Tecnología Brain Sense.

1. Ejercicio físico en la EP

- ¿Pueden los pacientes con EP realizar ejercicio físico?
- ¿Es beneficioso para los pacientes con EP realizar ejercicio físico?
- ¿Con qué frecuencia deberían realizar ejercicio físico los pacientes con EP?
- ¿Qué tipo de ejercicio físico y con qué intensidad es más beneficioso para pacientes con EP?

Se denomina actividad física a cualquier movimiento corporal producido por contracción voluntaria de músculos esqueléticos que aumenta el gasto de energía basal.

El ejercicio físico sería una subcategoría de la actividad física. Tiene que ser planeado, estructurado y repetitivo.

Se realiza con el objetivo de mejorar la salud o el estado físico.

¿El ejercicio físico disminuye el riesgo de tener EP?

Realizar ejercicio físico moderado o vigoroso en la juventud, y principalmente en las personas de mediana edad, disminuiría levemente el riesgo de EP en el futuro.

Se plantea que 6 horas de ejercicio físico vigoroso por semana, disminuiría el riesgo de EP.

¿Por qué disminuye el riesgo de tener EP?

Porque aumenta la supervivencia de neuronas en la sustancia nigra, los factores neurotróficos (factores que necesitan las neuronas para cumplir sus funciones), la producción de antioxidantes, así como la producción, transporte y liberación de dopamina.

Disminuye la excitotoxicidad por glutamato (proceso patológico por el cual las neuronas son dañadas y destruidas). Mejora la posibilidad de generar nuevas sinapsis, aumentando las conexiones entre neuronas. Aumenta el volumen de sustancia gris.

Estos factores son beneficiosos para los pacientes con diagnóstico de la EP.

¿Qué tipo de ejercicio físico es el más beneficioso para pacientes con EP?

El ejercicio físico aeróbico es el que ha demostrado mayores beneficios en pacientes con EP.

Se considera ejercicio aeróbico a correr, nadar, andar en bicicleta, etc.

Efectos del ejercicio físico aeróbico sobre la EP:

- Mejora la cognición (Funciones ejecutivas, atención, memoria).
- Mejora la capacidad de caminar.
- Mejora síntomas depresivos.
- Mejora la fatiga.
- Aumenta la movilidad.
- Aumenta la Resistencia y la velocidad al caminar.

Estudios sparx y park-in-shape plantean que realizar ejercicio físico en bicicleta fija y caminador mejoran síntomas parkinsonianos, objetivándose mediante una mejor puntuación en la escala UPDRS.

El tipo de ejercicio realizado es importante. Debe estar enfocado a que síntoma o que problema deseo prevenir o mejorar. Por ejemplo, si quiero mejorar trastorno de la marcha, los ejercicios deben implicar caminar, para lograr un efecto óptimo.

Se plantea que el ejercicio físico dirigido generaría una reorganización sináptica, con aumento de estabilidad de conexiones neuronales nuevas formadas en la corteza motora.

Hay evidencia imagenológica de modificación funcional en circuitos nigro estriatales en pacientes con EP que realizan ejercicio físico.

Al hacer una resonancia magnética funcional, se han observado aumentos en la actividad cerebral a nivel de la sustancia nigra bilateral, en pacientes con ejercicio físico aeróbico y de resistencia. También se ha encontrado evidencia indirecta de mejoría de función y de actividad

dopaminérgica.

¿Es riesgosa la realización de ejercicio físico en pacientes con EP?

No se han reportado eventos adversos serios relacionados con el ejercicio físico aeróbico. Es importante que sea guiado por profesionales, y adecuado a las necesidades y objetivos de cada paciente. Se debe hacer una valoración previa antes de iniciar el ejercicio.

¿Con qué frecuencia e intensidad se recomienda que realicen ejercicio los pacientes con EP?

Se recomienda realizar ejercicio físico aeróbico 3 a 4 veces por semana, con una duración de 30 a 40 minutos.

Es recomendable alcanzar un 70-85% de la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio.

Es seguro y realizable, principalmente en pacientes con EP en etapas iniciales, o con EP moderada (Hoehn y Yahr I –III).

Ejercicio físico de resistencia:

El ejercicio físico de resistencia ha mostrado resultados similares y potencialmente complementarios al ejercicio físico aeróbico en pacientes con EP. Por ejemplo: musculación, pesas, etc.

- Mejoría y aumento de fuerza muscular.
- Mejoría en la cognición (memoria, atención, función ejecutiva).
- Mejora puntuación en escala UPDRS.
- Mejora velocidad de movimiento.

También es seguro y realizable, principalmente en pacientes con EP en etapas iniciales, o con EP moderada (Hoehn y Yahr I –III).

Resumen sobre el rol del ejercicio físico en la EP:

- Estudios epidemiológicos sugieren que el ejercicio físico vigoroso disminuiría el riesgo de desarrollar EP.
- Se ha comprobado el efecto modificador de la enfermedad de ejercicio aeróbico sobre EP en modelos animales.
- El ejercicio aeróbico en EP enlentecería la progresión de síntomas motores. Se plantea que podría tener un efecto modificador de la enfermedad.
- Tiene efectos beneficiosos sobre la salud cerebral: aumenta el volumen de la sustancia gris, aumentan factores neurotróficos, etc.
- El ejercicio aeróbico mejora el estado físico, la movilidad y síntomas no motores.
- El ejercicio de resistencia también retrasaría la progresión de síntomas motores.

2. Rol de la dieta en la EP

No hay evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados doble ciego aleatorizados, que

son difíciles de realizar en este tipo de intervenciones terapéuticas.

La dieta mediterránea se plantea como una de las opciones más favorables en pacientes con EP, por su posible efecto neuroprotector. Sus principales componentes son:

- Frutas.
- Vegetales.
- Legumbres.
- Pescado.
- Granos.
- Nueces.
- Baja ingesta de grasas y alcohol.

Health professionals follow-up study y Nurses health study plantean un efecto neuroprotector de la dieta mediterránea.

Efecto de sustancias particulares sobre EP:

- Los flavonoides disminuirían el riesgo de Parkinson: Té, manzana, naranja, vino, frutos rojos.
- El café tiene un efecto protector en EP. En Uruguay se llevó a cabo un estudio acerca del rol protector del mate.
- ¿Los lácteos aumentarían el riesgo de EP?
- El tabaquismo constituiría un factor protector frente a la posibilidad de desarrollar EP.

3. Importancia de la microbioma y microbiota en EP

Nuestro aparato digestivo, de forma natural y normal tiene 10 trillones de microorganismos que forman parte de un microsistema, denominado microbiota. Se plantea que existirían cambios en este microsistema en pacientes con EP, y que su modificación podría mejorar la salud de los pacientes.

Helicobacter pylori y EP:

Se trata de una bacteria que habita el epitelio gástrico humano. Estaría asociada con la severidad y velocidad de progresión de la EP, así como con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Disminuye la absorción de Levodopa y favorece la aparición de complicaciones motoras.

Influencia del sobrecrecimiento de bacterias en intestino delgado sobre EP.

Estaría asociada con la severidad y velocidad de progresión de la EP. Favorece la aparición de complicaciones motoras.

¿Cómo estas bacterias en el intestino pueden influir sobre el sistema nervioso?

- Aumentan la inflamación y activación del sistema inmune (microglía y astrocitos).

- Generan producción de metabolitos y sustancias "tóxicas" para el sistema nervioso).
- Transporte de sustancias a través de los nervios involucrados en el funcionamiento del aparato digestivo (transporte de alfa sinucleína por nervio Vago).

Actualmente hay 26 estudios de microbiota en EP en curso a lo largo del mundo, ¿cuál es su utilidad?

1- Como potencial herramienta diagnóstica. Los metabolitos fecales (sustancias producidas por las bacterias intestinales) permitirían diferenciar EP de controles sanos.

2- Como potencial herramienta terapéutica, ya que la dieta influye sobre la microbiota. La dieta mediterránea generaría microbiota favorable para la EP (Provetella, ácidos grasos de cadena corta, etc.). Se producen cambios precoces, a días o semanas de iniciar modificaciones en el estilo de vida.

3- Los probióticos mejorarían los síntomas gastrointestinales como la constipación, y mejoraría la UPDRS. Disminuirían la agregación de alfa sinucleína.

Resumen dieta y microbiota en EP:

- La microbiota estaría involucrada en la patogenia de la EP.
- Las intervenciones dietéticas modificando la microbiota podrían ser un abordaje terapéutico prometedor en EP.
- La microbiota aparece como potencial biomarcador en EP.
- Se requieren más estudios a futuro.

4. Novedades de tratamiento farmacológico en EP

Lamentablemente no existen grandes novedades en el tratamiento farmacológico de la EP. Principalmente se han desarrollado nuevas formulaciones y innovaciones en cuanto a posología y vía de administración de fármacos ya conocidos.

-Apomorfina sublingual (KYNMOBI).

No está disponible en nuestro medio actualmente. Se trata de un agonista dopaminérgico no ergotamínico de acción rápida, indicado para el tratamiento agudo de episodios de OFF, principalmente OFF impredecible.

Se trata de una nueva formulación, que permite su administración sublingual, por lo que tiene un inicio de acción rápida. Logra una mejoría estadísticamente significativa de los períodos en OFF a los 30 minutos de su administración.

Es la primera formulación sublingual para el tratamiento de episodios de off asociados con EP.

-Opicapone cápsulas.

Es un inhibidor de la COMT (Catecol-O-Metiltransferasa), una enzima que participa en la degradación de levodopa. Prolonga la vida media de la levodopa, aumentando la duración de su acción, y disminuyendo tiempo OFF.

Son fármacos que ya existen en Uruguay: ENTACAPONE es el nombre del principio activo,

STALEVO es el nombre comercial (Levodopa-Carbidopa-Entacapone).

La única novedad es la posología; es la primera formulación de inhibidor de COMT con administración una vez al día. Los pacientes en promedio tienen 45 minutos más de ON al día.

5. Terapias génicas en la EP

Actualmente hay múltiples líneas de investigación dirigidas al tratamiento genético en la Enfermedad de Parkinson. Una de ellas es la de Roy Alcalay en la Universidad de Columbia, Estados Unidos. Tres genes son los considerados principalmente: SNCA, LRRK2 y GBA.

El SNCA está vinculado a producción de alfa sinucleína. Todos los pacientes con Parkinson tienen depósitos de alfa sinucleína en su cerebro. Uno de los enfoques, es disminuir la cantidad de alfa sinucleína en pacientes con Parkinson, al disminuir su producción, aumentar su degradación, etc. Actualmente hay 14 estudios de tratamientos dirigidos a la Alfa Sinucleína, los más avanzados en fase 2 (Tratamiento valorado en un pequeño grupo de enfermos).

El LRRK2 es un gen involucrado en una forma hereditaria de Parkinson. Se trataría de disminuir la producción y la actividad de LRRK2. La pregunta es si beneficiaría a todos los pacientes con Parkinson o solo a los que tienen problemas con ese gen. Actualmente hay 3 estudios de tratamientos dirigidos a LRRK2, los más avanzados en fase 1 (tratamiento valorado en personas sanas, para valorar perfil de efectos adversos).

El GBA es uno de los principales factores de riesgo identificados para EP en la actualidad. Regular la actividad de este gen podría modificar el riesgo de tener Parkinson, o modificar la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados. Actualmente hay 5 estudios de tratamientos dirigidos a GBA, los más avanzados en fase 2 (Tratamiento valorado en un pequeño grupo de enfermos).

6. Innovaciones en estimulación cerebral profunda: tecnología BRAINSENSE.

El estimulador cerebral profundo (DBS) es el principal tratamiento quirúrgico en el Parkinson.

Es una técnica de neuromodulación, basada en la implantación de un neuroestimulador en estructuras específicas del cerebro. Este dispositivo genera impulsos eléctricos, utilizados para controlar los síntomas motores y las complicaciones motoras en la EP.

La tecnología Brainsense utiliza un neuroestimulador que permite identificar señales cerebrales de interés, registrarlas y grabarlas. Puede ser utilizado offline, es decir que puede programarse para registrar dentro y fuera del consultorio. Permite obtener una gran cantidad de información, y adaptar la estimulación a medida a cada paciente. Posibilita programar parámetros límite que permite controlar la actividad cerebral anormal. Así se comprende mejor la fisiopatología de los trastornos del movimiento y obtenemos feedback: el estimulador podría ser programado para responder de forma diversa ante distintos estímulos cerebrales.

Conceptos finales.

Se destaca el rol preponderante de los estilos de vida sobre la EP.

En primer lugar, la importancia del ejercicio físico aeróbico como posible factor modificador de la EP.

Se ha comprobado la influencia de la dieta sobre la EP.

Se investiga la utilización de la microbiota como biomarcador en Parkinson. Asimismo, se comprueba el rol terapéutico de las modificaciones de la misma.

Se refieren avances farmacológicos en posología y vías de administración.

Es importante considerar el futuro rol de la terapia génica sobre la EP y otras enfermedades neurodegenerativas.

Hay un cambio de paradigma sobre el enfoque hacia la EP, su clasificación en subtipos y redireccionamiento terapéutico.

Bibliografía:

Ellis, Terry and Rochester, Lynn. 'Mobilizing Parkinson's Disease: The Future of Exercise'. Journal of Parkinsons disease. 1 Jan. 2018: S95 – S100.

Qian, H., Kang, X., Hu, J. et al. Reversing a model of Parkinson's disease with in situ converted nigral neurons. Nature 582, 550–556 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2388-4>.

Shen, X, Yang, H, Wu, Y, Zhang, D, Jiang, H. Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori infection with Parkinson's disease. Helicobacter. 2017; e12398. <https://doi.org/10.1111/hel.12398>

Shital P. Shah, John E. Duda, Dietary modifications in Parkinson's disease: A neuroprotective intervention?, Medical Hypotheses, Volume 85, Issue 6, 2015, Pages 1002-1005, ISSN 0306-9877, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.08.018>.

Silva, C. M., Travessa, A. M., Bouça-Machado, R., Caldeira, D., and Ferreira, J. J. (2019). Reporting and methodological quality of clinical trials on exercise therapy for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 69, 150–156. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.11.011

Dr. Nicolás Labaure

Equipo de Parkinson y Movimientos anormales, Equipo de Cirugía de Parkinson y Movimientos anormales, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

Charla realizada por plataforma Zoom el 27 de octubre de 2020.