



Enfermedad de Parkinson

Abordaje Integral No Farmacológico en la Enfermedad de Parkinson

Medicación en la Enfermedad de Parkinson.

Tenemos medicación muy útil para tratar la EP, que mejora notablemente la condición motora de los pacientes.; no es curativa aún, aún no tenemos la cura para la EP, pero sí vamos a hacer mención de algunas estrategias neuroprotectoras, es decir que evitan, enlentecen el proceso neurodegenerativo. Estas medidas son fundamentalmente no farmacológicas y son parte fundamental del tratamiento. Afortunadamente la investigación científica está avanzando notablemente; hace un mes la FDA (Food & Drug Administration por su sigla en inglés) que es la agencia del medicamento de Estados Unidos ha aprobado un fármaco para la enfermedad de Alzheimer, que es una enfermedad que tiene puntos de contacto con la EP en algún sentido, ya que es una enfermedad degenerativa y se produce porque se acumulan proteínas que la neurona no puede eliminar correctamente. Esa es la base de los procesos degenerativos y la base, en definitiva, del envejecimiento, que es el telón de fondo de todos estos procesos. Este fármaco - que es para el Alzheimer- no va a ser la panacea, pero inaugura una nueva era en el tratamiento de las enfermedades degenerativas, que es la de generar anticuerpos que evitan que se siga acumulando esa proteína que la neurona no puede eliminar. Y si bien esta primera generación de medicamentos (este medicamento se llama Aducanumab) no va a ser, reiteramos, la panacea, se aprobó porque es una línea de investigación que marca una esperanza de que con este concepto de los anticuerpos antiproteínas cerebrales, vamos a llegar probablemente y paulatinamente a lograr frenar estas enfermedades. Es decir que la esperanza ya es tangible de que en los próximos años la comunidad científica va a encontrar soluciones mejores a las que hoy tenemos.

James Parkinson describió la enfermedad en 1817. En 2017 se cumplieron 200 años, que no es mucho tiempo en la historia de la medicina. Si uno ve en perspectiva histórica lo que ha ocurrido, los cambios y los avances en la comprensión de la enfermedad han sido acelerados. Parkinson vio 6 pacientes que tenían en común un conjunto de síntomas (el temblor, la lentitud, una determinada forma de caminar) y él los identificó caminando por las calles de Londres, no los revisó, los veía caminando. Vemos ahí su inteligencia: logró ver un patrón solamente por verlos caminar, y publicó su ensayo sobre la parálisis agitante que pasó casi desapercibido. Realmente fue Jean Martin Charcot -el francés que era la figura más importante en la neurología del momento- quien en 1881 fue a Londres a buscar el ensayo de James Parkinson y dijo "esta enfermedad que yo también identifiqué acá en Francia en algunos pacientes, ya la describió antes en forma muy, muy acertada James Parkinson en 1817" y por eso dijo "vamos a llamarla la Enfermedad de Parkinson" y desde ahí hasta hoy hablamos de EP.

Lo cierto es que a fines del siglo XIX, principios del XX no había muchas formas de tratarla más que usar algunas sustancias llamadas anticolinérgicos, que seguimos utilizando hasta el día de hoy. Hoy usamos algunos más modernos, pero los anticolinérgicos, derivados alcaloides de la belladona (una planta) fueron la única herramienta que tenían los médicos para tratar la EP durante mucho tiempo. Los patólogos son los que miran lo microscópico del cerebro; una vez que la persona muere se mira el cerebro al microscopio para investigar cuál es el proceso patológico que está atrás de la enfermedad que la persona sufrió en vida. En 1913 Frederic Lewy, un patólogo alemán, identificó unos cuerpos que están adentro de las neuronas que son la lesión más importante que explica la EP y otras enfermedades parecidas que se llamaron cuerpos de Lewy por ese motivo.

Otro avance importante lo logra Tretjakov, un patólogo ruso, en 1919, que ve que los pacientes con EP tienen en una zona del cerebro llamada sustancia nigra la mayor afectación, el mayor cúmulo de estos cuerpos de Lewy. ¿Y qué es lo que hoy sabemos que tienen los cuerpos de Lewy? Desde 1995 sabemos que los cuerpos de Lewy tienen adentro esas proteínas mal plegadas que la neurona no puede eliminar porque su mecanismo normal de eliminación de proteínas se ve superado, y esa proteína mal plegada que se acumula se llama alfa-sinucleína. Quiere decir que la EP es, como otras enfermedades degenerativas, una alfa-sinucleinopatía.

Otro avance relevante es el que hace Carlsson, un investigador patólogo sueco. Investigaba en conejos, los dejaba con un Parkinson experimental a través de una sustancia llamada reserpina y entonces dejaba esos conejitos como congelados, dándoles esta sustancia, pero observó que revertían su cuadro cuando él les inyectaba levodopa. Entonces vamos a hablar mayormente sobre la levodopa que es el mejor fármaco para tratar la EP. Como se dice en la terminología médica, es el Gold Standard, es el estándar de oro para tratar la EP. ¿Pero cómo se llegó de tratar conejitos a tratar personas? Los hallazgos de Carlsson quedaron un poco opacados, porque en la misma década del 50, a partir del año 49, sucede un hecho fortuito en la historia de la medicina y es que el cirujano británico Irving Cooper cuando estaba tratando un paciente, haciéndole una intervención en el cerebro (era un paciente que además tenía Parkinson) equivocadamente liga una arteria cerebral que irrigaba la sustancia nigra, donde dijimos que asienta el principal problema de la EP. ¿Qué ocurrió? Cuando el paciente despertó de la cirugía, no tenía más síntomas de EP. Eso inauguró toda la era de la cirugía del Parkinson, es decir, a partir de este hallazgo fortuito se vio que operando o lesionando determinadas estructuras cerebrales mejoraban sus síntomas. Eso frenó el avance de los científicos en buscar medicamentos que mejoraran la EP, porque el tratamiento dominante era la cirugía.

En 1960 Hornykiewicz encuentra -también en animales de experimentación- que esa parte del cerebro que estábamos mencionando, la sustancia nigra y sus conexiones con el cuerpo estriado (que es otra parte del cerebro y se conectan por una vía que se llama nigroestriatal) tenía muy poca dopamina. Hoy sabemos que la dopamina es el principal neurotransmisor que falta en la EP. Los síntomas de EP son por falta de dopamina fundamentalmente. ¿Y qué es la levodopa? La levodopa es una sustancia que cuando llega al cerebro se transforma en dopamina. Atraviesa una barrera protectora que tiene el cerebro, porque las neuronas son muy delicadas y hay una barrera que impide que pase cualquier cosa de la sangre al cerebro. Se llama barrera hematoencefálica. Esta barrera no puede dejar pasar cualquier cosa, pero a la levodopa sí la deja pasar. Cuando la levodopa pasa la barrera protectora que les mencionaba, se transforma en dopamina. Entonces esto es lo que propuso Hornykiewicz para mejorar a los pacientes con Parkinson, pero nadie se animaba a hacerlo, a inyectar levodopa a personas. Pero Kozlowski se animó, en 1967. Sus pacientes estaban de acuerdo, entonces se ofrecieron para que les inyectaran levodopa. Se les inyectó levodopa en sangre y si bien algunos síntomas mejoraron, se produjeron efectos adversos muy importantes (vómitos, afectación circulatoria y cardíaca, hipotensión, etcétera). Lejos de darse

por vencidos, siguieron buscando una forma de hacer llegar la levodopa al cerebro distinta de inyectarla en la sangre, entonces crearon pastillas de levodopa. Al dar pastillas de levodopa, se atenuaron mucho esos síntomas y después se encontró que muchos de esos síntomas que se llamaban periféricos se daban porque la levodopa se transformaba en dopamina dentro del cerebro, pero también fuera del cerebro. Allí daba los efectos adversos. Entonces le agregaron a la levodopa un inhibidor de la enzima que transformaba la levodopa en dopamina en la periferia, o sea, un inhibidor de dopa descarboxilasa. Todos los preparados de levodopa agregaron inhibidores de la dopa descarboxilasa, entonces, ¿con eso qué se logra? que la única levodopa activa sea la que llegue al cerebro. A finales de la década del 60, los pacientes con EP comenzaron a disfrutar de los beneficios de esta terapia sustitutiva de la dopamina que estaba en falta en el cerebro.

Esto llegó rápidamente a Uruguay porque el director del Instituto de Neurología de esa época -la llamada época de oro del Instituto de Neurología de Uruguay, que fue el primero de América latina y el segundo de toda América- Román Arana, estaba muy conectado con el mundo, al punto que fue fundador de la Sociedad de Neurocirugía mundial. Él trajo al Uruguay unas cajitas de levodopa y se las dio a quien entonces era un joven neurólogo que ya era docente de la Facultad, Carlos Chouza. Fue una figura muy importante del estudio del Parkinson y de los trastornos del movimiento del Uruguay, la figura más importante. En 1969 quedó inaugurada la Sección de EP y Trastornos del Movimiento, por iniciativa de Román Arana que fue quien organizó al Instituto en secciones, y el primer encargado fue precisamente Carlos Chouza. Como muchos otros investigadores, comenzó a ver en los primeros años de la década del setenta que los pacientes mejoraban mucho la rigidez de brazos y piernas, la lentitud, no tanto así el temblor aunque algo sí mejoraba. Había pacientes a los que casi les desaparecían los síntomas de EP y muchos creyeron estar frente a la cura de la enfermedad. Lamentablemente el tiempo fue mostrando que la levodopa es muy útil, pero luego de que pasa lo que llamamos una "luna de miel" inicial donde todo va bien, en determinado momento la levodopa aún sigue siendo beneficiosa, pero aparecen problemas. Ese conjunto de problemas se llama síndrome de largo plazo. Cuando se toma levodopa por mucho tiempo aparecen algunos problemas. Reiteramos, sigue funcionando, pero aparecen fluctuaciones, es decir, el rendimiento motor de la persona, no es parejo a lo largo del día. El máximo de fluctuaciones se llama "on/off", es decir, la persona está en "on", está bien, y de repente se "apaga" y se queda en "off". El otro problema son las disquinesias, empieza a tener movimientos involuntarios justamente en el momento que está mejor del Parkinson, porque la mayoría de las disquinesias son en el pico de la levodopa. Estos problemas no significan que la levodopa no funcione y no sea útil, lo sigue siendo, sigue siendo el Gold Standard del tratamiento, pero cuando empieza a aparecer este síndrome de largo plazo, cuando desaparece la "luna de miel", ahí tenemos que introducir otras estrategias, otros fármacos. Durante las décadas del 80 y del 90 los científicos empezaron a encontrar esos otros fármacos. Una estrategia alternativa a producir dopamina dentro del cerebro por un precursor que es la levodopa, es dar otro tipo de sustancias llamadas agonistas dopaminérgicos, es decir, sustancias que se comportan como dopamina, pero que no son dopamina. Se unen al receptor de dopamina del cerebro y la imitan, son agonistas, hacen la misma función, pero no son dopamina, y por lo tanto no tienen los problemas de la levodopa. Tampoco tiene tanta efectividad y no tiene estos problemas pero tiene otros efectos adversos que limitan su uso. Pero son una estrategia muy beneficiosa que en general hacemos jugar en dos situaciones: cuando empiezan los problemas con la levodopa o en los pacientes muy jóvenes que tienen 20 o 30 o 40 años y tienen EP, pero decidimos reservar la levodopa para fases más avanzadas. De los agonistas dopaminérgicos podemos nombrar muchos, el que más usamos es el pramipexol pero también tenemos la cabergolina, antiguamente la bromocriptina, el ropinirol también lo tenemos en Uruguay, no está incorporado a la canasta de prestaciones pero está, se puede comprar. Es decir que tenemos una buena disponibilidad de agonistas dopaminérgicos, quizá a futuro pueda

implementarse una inyección subcutánea de apomorfina cuando uno esté en una situación de "off", se pueda sacar una lapicera del bolsillo e inyectarse esta apomorfina que estamos procurando que esté en el Uruguay.

No queremos dejar de mencionar tampoco a los anticolinérgicos porque todavía tienen su lugar, como el biperideno y otros que utilizamos. Son los fármacos más efectivos para el temblor, para ello son mejores que la levodopa y que los agonistas dopaminérgicos pero traen efectos adversos como estar muy dormido, tener confusión y hasta tener visiones o alucinaciones, entonces realmente, por encima de los 60 años los usamos con reserva. Los mejores candidatos son las personas más jóvenes, u otros Parkinson con otros orígenes, por ejemplo, el Parkinson de origen farmacológico.

Estos son los fármacos para el tratamiento sintomático. Hay estrategias para que estos fármacos puedan actuar mejor, adicionando un inhibidor de la monoaminoxidasa, o un inhibidor de la catecol-o-metiltransferasa (IMAO e ICOMT). Lo que queremos decir es que hay sustancias que frenan a las enzimas que destruyen a la dopamina, haciendo que la dopamina disponible sea mayor. Entre los IMAO tenemos que hablar de rasagilina que algunos postulan que tiene un efecto neuroprotector que enlentece la evolución de la enfermedad. A los pacientes que al hacerles el diagnóstico tienen pocos síntomas, a veces se les indica solo la rasagilina de inicio de tratamiento. La selegilina que es la sustancia que había antes es menos selectiva, trae más efectos adversos y probablemente no es tan efectiva; ha sido superada francamente por la rasagilina, pero tenemos los dos en Uruguay. También ICOMT (inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa), tenemos entacapona en preparado.

Este es el panorama de las estrategias para tratar farmacológicamente síntomas motores de la EP, pero vamos a terminar hablando de los síntomas no motores, porque en PRENPAR se ha estudiado perfectamente, así como en otros grupos especializados, que la calidad de vida no solo depende de los síntomas motores. Hay una persona que puede tener un poco de temblor, pero no le molesta para nada en la vida, de repente lo que le molesta es estar deprimido porque la falta de dopamina, le hace estar deprimido y le hace estar ansioso o le hace tener problemas de sueño. Entonces, la calidad de vida (que la podemos medir con escalas como PDQ-39) se afecta no solamente por los síntomas motores. Lo fundamental acá es también identificar problemas no motores y dar fármacos (como un antidepresivo o como un fármaco que mejore el sueño) para esos síntomas no motores, entre los cuales está también la pérdida de olfato o la constipación, que son no motores y son premotores. ¿Por qué premotores? Porque se pueden dar muchos años antes de que la persona empiece a tener síntomas motores de EP; puede suceder que una persona está deprimida y no mejora y resulta que estaba comenzando un Parkinson en una fase premotora. Estos síntomas premotores hay que identificarlos y hay que evaluarlos porque hacen a la calidad de vida.

Cuando llega el síndrome de largo plazo hay que buscar esa escasa cantidad de pacientes (quizá entre un 5% y 10%) que se beneficiarían de una cirugía de Parkinson, de colocar electrodos, de lo cual hay una experiencia creciente en Uruguay. Estamos tratando de que estas cirugías estén incorporadas en las prestaciones del sistema de salud, se está trabajando para eso.

Por otro lado vemos la importancia de hacer ejercicio, de lo contrario los tratamientos farmacológicos o quirúrgicos no funcionan. Lo vemos en PRENPAR y cuando viajamos a los congresos vemos que todos los grupos especializados en EP en el mundo lo reportan: la mitad del tratamiento es hacer ejercicio, es tanto o más importante que el tratamiento farmacológico ~~neuroológico~~. Es necesario un fisiatra y un fisioterapeuta, más un fonoaudiólogo, más un psicólogo, más terapeuta ocupacional y todo lo que hace al equipo interdisciplinario, pero

fundamentalmente un fisiatra. A veces lo que falla es que el paciente no está haciendo ejercicio y no salimos de esa situación de modificar las dosis y resulta que tenemos que hablar francamente con el paciente acerca de este problema.

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.

Charla realizada vía Plataforma Zoom, 22 de junio de 2021.