
Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

**NUEVOS ASPECTOS DE LA ETIOPATOGENESIS Y
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON (EP) Y FUTURAS DIANAS
TERAPEÚTICAS**

Egilea /Autor:

Ane Villate Castillo

Zuzendaria / Director/a:

Dr. Imanol Iriondo Echenagusia

INDICE

1. Introducción y objetivos.....	1
2. Materia y métodos.....	2-5
3. Resultados	
3.1 Epidemiología.....	6
3.2 Clínica.....	6-9
3.3 Evolución de la enfermedad.....	9
3.3.1 Estadios de Hoehn y Yarh.....	9-10
3.4 Diagnóstico diferencial.....	10-12
3.5 Criterios diagnósticos	
3.5.1 Criterios diagnósticos clásicos.....	12-14
3.5.2 Nuevos criterios diagnósticos.....	14-17
3.6 Futuros posibles biomarcadores.....	17-18
3.7 Nuevos aspectos de a fisiopatogenia.....	18-19
3.7.1 Fisiopatología estriatal en la EP.....	19-20
3.7.2 Papel de la α -sinucleína en la EP	
3.7.2.1 Función y estructura de la α -sinucleína.....	20-21
3.7.2.2 Cambios conformacionales y formación de los cuerpos de Lewy....	21-22
3.7.2.3 Definición y tipos de cuerpos de Lewy.....	22-23
3.7.2.4 Mecanismos patogénicos de la α -sinucleína.....	23-25
3.7.2.5 Evidencias experimentales del origen y propagación de la patogenia de la enfermedad.....	25-27
3.7.3 Papel de la genética en la EP.....	27
3.7.3.1 Genes relacionados con la EP de aparición tardía.....	27-30
3.7.3.2 Genes relacionados con la EP de aparición temprana.....	30
3.7.4 Factores ambientales y la EP.....	30-32

3.8 Modelo de Estadios de Braak.....	32-35
3.8.1 Desafíos de la teoría de Braak.....	36-37
3.9 Estrategias terapéuticas: futuras terapias.....	37-38
3.9.1 Dianas terapéuticas.....	38
3.9.1.1 Moduladores de la agregación de α -sinucleína.....	38-39
3.9.1.2 Inmunoterapia.....	39
3.9.1.3 Cafeína.....	40
3.9.1.4 Inosina.....	40
3.9.1.5 Nicotina.....	41
4. Discusión.....	41-43
5. Conclusiones.....	43-44
6. Bibliografía.....	44-47

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras el Alzheimer. Presenta una incidencia anual de 14 personas por cada 100.000 habitantes en la población general, y de 160 personas por cada 100.000 habitantes entre los mayores de 65 años ¹.

La mayoría de los casos se presentan a partir de los 55 años, y como todas las enfermedades neurodegenerativas, es de carácter crónico, progresivo, no tiene tratamiento curativo a día de hoy, y aunque existen varias teorías al respecto, su etiología y patogenia no están aún definidas ³⁻⁵.

El objetivo de este trabajo, es la realización de una revisión, que explique los aspectos clásicos de la Enfermedad de Parkinson, y los nuevos avances en el conocimiento de la etiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento, de los últimos 10-15 años. En concreto, se hablará más en detalle del modelo de estadios de Braak, descrito por primera vez en 2003 por Heiko Braak, que supuso un cambio en la visión tradicional de la enfermedad, y que ha dado lugar a que los expertos en la materia, se dividan en dos grupos: unos a favor del modelo y otros en contra de la certeza o generalización del mismo.

Según la teoría de Braak, la EP se comporta patológicamente de forma muy similar a las enfermedades priónicas, tales como la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La proteína que actuaría de forma similar a un prion en este caso, es la α -sinucleína. De acuerdo a esta teoría, esta proteína tiene la capacidad de transmitirse trans-sinápticamente célula a célula, desde el sistema nervioso entérico-núcleo motor dorsal del vago y bulbo olfatorio, hasta la sustancia negra y demás áreas del SNC, siguiendo un patrón caudo-rostro-craneal, y formando agregados proteicos, que son causa de la neurodegeneración ¹⁻⁵.

A este modelo, se le une el hecho de que tanto el sistema nervioso entérico como el bulbo olfatorio, podrían ser posibles puertas de entrada de factores ambientales, que podrían ser los desencadenantes de la EP, lo que ofrece una oportunidad para la prevención de la enfermedad ¹⁻⁵.

2. MATERIAL Y MÉTODOS:

A la hora de realizar la búsqueda de la información necesaria para esta revisión, se han tenido en cuenta los problemas que presenta la documentación científica hoy en día, que son: el rápido crecimiento de la información y asociado a ello, el rápido envejecimiento de los artículos que se publican (la vida media de las publicaciones en la actualidad es cada vez más efímera).

En un primer momento acudí a la literatura terciaria, para así poder obtener una base e idea general acerca de los temas que iba a tratar. Los libros seleccionados fueron los más importantes del momento en el campo de la neurología:

- Bradley, Walter G et al. Trastornos del movimiento. En: Harcourt Brace De España Sa, editors. Neurologia Clinica. 5º ed. Barcelona: Elseiver; 2010. p. 2095-116.
- García de la Fuente, A and J.J. Zarranz. Enfermedades caracterizadas por movimientos anormales: enfermedades extrapiramidales o de los ganglios de la base. Neurología (I). 4º ed. Madrid: IDEPSA, 2008. p. 471-502.
- Adams R, Victor M, Ropper A. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Principios de Neurología. 6º ed. México D.F.: Mac Graw-Hill Interamericana; 2009. p. 1033-51.

A continuación, siguiendo el consejo de mi tutor, acudí a dos de las revistas de mayor impacto en mi campo a estudio: La revista Nature Review Neurology con un factor de impacto de 7,30 y la revista Lancet Neurology (Clinical Key) con un factor de impacto de 6,91. Para acceder a ellas, acudí al buscador de revistas científicas de la biblioteca virtual de ciencia de la salud de Osakidetza. Revise los siguientes volúmenes de cada revista, obteniendo los siguientes artículos de cada uno, tal como me aconsejó mi tutor:

- Revista lancet neurology (clinical key) volumen 16 (2017); volumen 15 (2016); volumen 14 (2015):
 - Volta, M., Milnerwood, A. and Farrer, M. Insights from late-onset familial parkinsonism on the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.
 - Ascherio, A. and Schwarzschild, M. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention.

- Dehay, B., Bourdenx, M., Gorry, P., Przedborski, S., Vila, M. and Hunot, S. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations.
- Revista nature reviews neurology: volumen 13 (2017) volumen 12 (2016) y volumen 11 (2015):
- Klingelhoefer, L. and Reichmann, H. Pathogenesis of Parkinson disease—the gut–brain axis and environmental factors.
 - Kalia, L. and Lang, A. Parkinson disease in: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD.
 - Chaudhuri, K. and Sauerbier, A. Parkinson disease: Unravelling the nonmotor mysteries of Parkinson disease.

Posteriormente, realicé una búsqueda dirigida, por medio del buscador de artículos científicos: Pubmed. Comencé realizando una búsqueda dirigida al tema más importante de mi revisión, La Teoría de Estadios de Braak. Los términos de búsqueda fueron los siguientes:

“Braak, Heiko[Full Author Name] AND ("parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson disease"[All Fields]) AND "loattrfull text"[sb]”.

El total de artículos obtenidos fueron 26, de los cuales seleccioné 6:

- Braak, H., Bohl, J., Müller, C., Rüb, U., de Vos, R. and Del Tredici, K. et. al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov. Disord.* (Factor de impacto 6.010)
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H. and Del Tredici, K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* (Factor de impacto 3.08)
- Braak, H., Sastre, M., Bohl, J., de Vos, R. and Del Tredici, K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.* (Factor de impacto 11,36)
- Braak, H., Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R., Jansen Steur, E. and Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.* (Factor de impacto 2,36)

- Braak, H., de Vos, R., Bohl, J. and Del Tredici, K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* (Factor de impacto 2,49)
- Braak, H. and Del Tredici, K. Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp Neurol.* (Factor de impacto 4,44)

Además, realicé 5 búsquedas más para completar los temas de diagnóstico, fisiopatología, genética, biomarcadores y tratamiento:

“Filters activated: Review, published in the last 5 years, Humans, English. Parkinson*[ti] AND Patho*[ti] - PubMed – NCBI (Mesh)”: de esta búsqueda se obtuvieron 117 artículos de los cuales seleccioné 6:

- Kalia, L. and Kalia, S. α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* (Factor de impacto 3,85)
- Goedert, M., Masuda-Suzukake, M. and Falcon, B. Like prions: the propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *BRAIN* (Factor de impacto 8,26)
- Ingelsson, M. (2016). Alpha-Synuclein Oligomers—Neurotoxic Molecules in Parkinson's Disease and Other Lewy Body Disorders. *Front Neurosci* (Factor de impacto 4,56)
- McCann, H., Cartwright, H. and Halliday, G. Neuropathology of α -synuclein propagation and braak hypothesis. *Mov. Disord* (Factor de impacto 6.010).
- Schneider SA, Obeso JA. Clinical and pathological features of Parkinson's disease. *Curr Top Behav Neurosci.* (factor de impacto 2,81)
- Simonsen, A., Kuiperij, B., El-Agnaf, O., Engelborghs, S., Herukka, S. and Parnetti, L. The utility of α -synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med.* (factor de impacto 2,56)

“Parkinson*[ti] AND Treatment*[ti] - PubMed – NCBI (Mesh)Filters activated: Review, published in the last 5 years, English, French, Spanish” : de esta búsqueda se obtuvieron 197 artículos de los que seleccioné, 2:

- Rizek, P., Kumar, N. and Jog, M. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ* (Factor de impacto 6,7)

- Oertel, W. and Schulz, J. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J. Neurochem* (Factor de impacto 3,92)

"Parkinson Disease/cerebrospinal fluid"[Mesh] AND (Review[ptyp] AND "loattrfull text"[sb] AND "2012/02/27"[PDat] : "2017/02/24"[PDat] AND English[lang]): se obtuvieron 16 artículos de los que seleccioné 2:

- Parnetti, L., Cicognola, C., Eusebi, P. and Chiasserini, D. (2016). Value of cerebrospinal fluid α -synuclein species as biomarker in Parkinson's diagnosis and prognosis. *Biomark. Med* (factor de impacto 2,56)
- Simonsen, A., Kuiperij, B., El-Agnaf, O., Engelborghs, S., Herukka, S. and Parnetti, L. The utility of α -synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med* (Factor de impacto 2,56)

“(("parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson disease"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "loattrfull text"[sb] AND "2012/02/27"[PDat] : "2017/02/24"[PDat] AND English[lang])” : se obtuvieron 113 artículos de los que seleccioné 2:

- Postuma, R., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. and Oertel, W. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* (Factor de impacto 6.010)
- Berg, D., Postuma, R., Adler, C., Bloem, B., Chan, P. and Dubois, B. et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* (Factor de impacto 6.010)

Por último, para conocer el estado de los ensayos clínicos más recientes que se están llevando a cabo en cuanto a las futuras terapias neuroprotectoras, me dirigí a la página web de Clinical Trials: <https://clinicaltrials.gov/>

3. RESULTADOS:

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson, en una monografía titulada "Un ensayo sobre la parálisis temblorosa"².

Se estima que tiene una prevalencia del 0,3% en la población general y del 1% en la población mayor de 65 años, de los países industrializados. Las personas de todos los orígenes étnicos pueden verse afectadas, y los hombres son ligeramente más propensos al trastorno².

Según su origen, distinguimos dos formas generales de enfermedad de Parkinson: la forma esporádica o idiopática (90% de los casos) y la forma de herencia familiar (10% restante)²⁻⁵.

En los casos de enfermedad esporádica o idiopática, la edad media de inicio se encuentra entre los 55-65 años. Dentro de la enfermedad de Parkinson familiar, distinguimos dos formas según el momento de aparición: de aparición tardía (misma edad de aparición que la forma esporádica) y de aparición temprana (4-5% del total), en la que el síntoma inicial puede surgir entre los 21 y los 40 años. Las formas familiares a su vez, pueden ser de herencia autosómica dominante o de herencia autosómica recesiva²⁻⁵.

3.2 CLÍNICA²⁻⁵

Las tres características cardinales de la enfermedad de Parkinson son el temblor en reposo, la rigidez y la bradicinesia, y es por ello, por lo que se conoce clásicamente como un síndrome rígido-acinético-tremórico. La inestabilidad postural, a veces juzgada como una característica cardinal, no es específica, y generalmente no existe en la enfermedad temprana, especialmente en los pacientes más jóvenes. La presentación de estas manifestaciones motoras es asimétrica en un principio y poco a poco van generalizándose a ambos lados del cuerpo. Una presentación simétrica alerta con respecto a este diagnóstico.

Aunque las características motoras definen el trastorno, se observan varias características no motoras, como la disfunción autonómica, los cambios cognitivos y psiquiátricos, los síntomas sensoriales, la pérdida del olfato, y las alteraciones del

sueño. Esta sintomatología no-motora puede presentarse hasta años antes que la clínica motora:

Temblor de reposo: Conocido como “temblor en contar monedas”, es un temblor lento (a 3-5 Hz) de reposo, que disminuye o desaparece con la acción, al estar tranquilo o con el sueño, y que aumenta con la tensión emocional. Se presenta como síntoma inicial en el 70% de los casos, al principio puede ser solo subjetivo: los enfermos sienten que “tiemblan por dentro”. Un 15% de los pacientes nunca presentarán temblor. Inicialmente es un temblor asimétrico, que aparece en una de las manos y que posteriormente se extiende al pie del mismo lado, antes de manifestarse en la mano contralateral.

Rigidez: Es la oposición al movimiento pasivo de una articulación al ser desplazada, y en el caso de la EP, es una rigidez en rueda dentada o tubo de plomo. La articulación se desplaza a intervalos, a saltos (es una rigidez continua, al contrario que la rigidez en navaja de los trastornos de la vía piramidal, que se da sólo al principio del movimiento). Es más acentuada en el lado tremórico y se ve reforzada por la actividad motora contralateral, o el desempeño de la tarea mental. En el 97% de los casos, ya está presente en el primer examen (es casi una constante en todos los estudios) y hay que destacar también que como el resto de síntomas motores, es de inicio asimétrico o unilateral.

Bradicinesia e hipocinesia: La bradicinesia es el síntoma más incapacitante de la enfermedad temprana. Tiene un comienzo unilateral y un curso lentamente progresivo, aunque el 50% de los pacientes pueden presentar alteraciones bilaterales en el examen inicial. La hipocinesia se describe como la pobreza de los movimientos tanto espontáneos (ausencia de expresión facial, parecen “de cera”) como los asociados (pérdida del braceo al caminar), sumado a una menor amplitud de los mismo (micrografía).

Inestabilidad postural: Hay disminución en los reflejos de anteropulsión, retropulsión y lateropulsión, que inicialmente es leve pero va en aumento hasta la pérdida de equilibrio y caída. La disminución de los reflejos no es debida a un fallo visual, vestibular, cerebeloso o de sensibilidad propioceptiva, sino a un fallo propio de la EP. La marcha, se caracteriza por el enlentecimiento general de la misma, con

acortamiento de la amplitud de los pasos, giros lentos en bloques y en varias fases, y característicamente sin braceo unilateral o bilateral. En estadios más evolucionados, hay una tendencia a la propulsión, dificultad para iniciar la marcha, y son muy característicos los episodios de congelamiento: el paciente se queda como clavado en el suelo, incapaz de iniciar la marcha; con frecuencia estos episodios de congelamiento también se desencadenan al intentar pasar por debajo del marco de una puerta. Estas alteraciones son raras al inicio del cuadro.

Clínica no-motora: Los síntomas no motores pueden preceder al síndrome rigido-acinético-termórico, en varios años, incluso en algunos estudios refieren latencias de hasta 10 años.

- **Disfunción autonómica:** se manifiesta generalmente por estreñimiento, trastornos de deglución, urgencia miccional y nicturia, hipotensión ortostática y aumento de la sudoración. También puede verse una denervación simpática del corazón progresiva, pero que tiene poca traducción clínica. El estreñimiento es un síntoma temprano de la enfermedad, y progresivo a lo largo de la misma.
- **Demencia:** se desarrolla en alrededor del 40% de los individuos, aunque en un estudio que siguió a los pacientes hasta la muerte, se observó que más del 80% de los pacientes la presentaban en la etapa final. La combinación de demencia y los fármacos utilizados para tratar el parkinsonismo, puede conducir a alucinaciones y comportamiento psicótico en algunos individuos.
- **Depresión:** no tiene características específicas por estar relacionada con la EP, ni su severidad se correlaciona con la de los síntomas motores, pero se puede ver hasta en la mitad de los pacientes.
- **Trastornos del sueño:** son muy frecuentes, afectan al 70-95% de los pacientes y se caracterizan por somnolencia diurna (es propia de la enfermedad y se ve acrecentada por falta de sueño nocturno y por los tratamientos), hipersomnia súbita, y por una fase de sueño REM sin atonía más síndrome de piernas inquietas.
- **La fatiga inespecífica** afecta a más del 50% de los pacientes y es uno de los síntomas no motores más invalidantes.

- Trastornos visuales: La retina es rica en dopamina, y al alterarse aparece una disminución de la sensibilidad al contraste y la discriminación de colores, irritación ocular y asociación a alucinaciones.
- Pérdida del olfato: Es un síntoma frecuente y muy temprano que suele preceder a las manifestaciones motoras.

3.3 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD ³⁻⁵

Se estima que en el curso natural de la EP, existe un periodo de unos 4-10 años libre de enfermedad, en el que están presentes los cambios neuropatológicos, sin que haya manifestación de los síntomas clínicos. Cuando se alcanza aproximadamente la pérdida del 80% de las neuronas dopaminérgicas, la sintomatología empieza a ser evidente; aunque no se suele llegar al diagnóstico hasta unos 2 años después. Cuando se empieza el tratamiento con fármacos antiparkinsonianos, hay un periodo de “luna de miel” que dura aproximadamente 5 años, en el cual el paciente refiere una mejoría de sus síntomas casi completa, y sin efectos secundarios del tratamiento. Sin embargo, los tratamientos actualmente disponibles son meramente sintomáticos, y no frenan la evolución patológica de la enfermedad. El tratamiento con L-Dopa produce a largo plazo fenómenos de plasticidad neuronal que da lugar a alguno de los efectos secundarios relacionados con este tratamiento (discinecias). Por ello, pasados esos 5 años (aproximadamente), empiezan a empeorar con múltiples complicaciones, muchas relacionadas con el propio tratamiento (fenómenos wearing-off, on-off, discinesias, etc) y que únicamente reflejan la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, y con ello de la reserva funcional. En un periodo medio de unos 10 años, los pacientes presenta un evidente deterioro motor y con mucha frecuencia cognitivo, que limita de manera importante su independencia autónoma.³⁻⁵

3.3.1 Estadios de Hoehn y Yarh

Los estadios clásicos de Hoehn y Yarh permiten clasificar a los pacientes en 5 estadios diferentes según en qué momento de la evolución y severidad clínica de la EP se encuentran. Esta clasificación facilita el seguimiento de los pacientes y la toma de decisiones según estadio ³:

- Estadio I: Afectación únicamente unilateral, alteración funcional mínima o ausencia de ésta.
- Estadio II: Afectación de la línea media o bilateral, sin alteración del equilibrio.
- Estadio III: Primer signo de alteración del reflejo de enderezamiento, incapacidad leve a moderada.
- Estadio IV: Enfermedad incapacitante grave, completamente desarrollada; el paciente todavía es capaz de caminar y permanecer de pie sin ayuda.
- Estadio V: Confinamiento en la cama o en la silla de ruedas si no se le presta ayuda.

3.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síndromes parkinsonianos pueden tener otras etiologías diferentes a la EP. Por ello, es necesario establecer el diagnóstico diferencial (**Figura 1**) en base a la historia clínica, exploración, pruebas complementarias y la respuesta al tratamiento anti-parkinsoniano.

Figura 1 | Diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Parkinson ²

ENVEJECIMIENTO NATURAL	<p>PARKINSONISMOS PRIMARIOS:</p> <p>Atrofia multisistémica, Parálisis supranuclear progresiva, Degeneración corticobasal, Atrofia palidal progresiva, Enfermedad de Huntington (juvenil), Complejo Parkinson-demenia-ELA, Distonías hereditarias (temblor esencial), Enfermedad de Alzheimer y otras demencias...</p>	<p>PARKINSONISMOS SECUNDARIOS:</p> <p>Farmacológico (intoxicación por neurolépticos), Trauma reiterado (síndrome "Punch Drunk"), Tóxico (MPTP, monóxido de carbono, cianuro, manganeso, etc.), Post-Encefalitis, Hidrocefalia comunicante, Tumores cerebrales, Calcificación de Ganglios Basales, Enfermedad de Wilson, Parkinsonismo vascular.</p>
------------------------	---	---

Entre los cuadros clínicos que con mayor frecuencia se diagnostican erróneamente como EP idiopática, encontramos el temblor esencial (TE) y el parkinsonismo vascular:

- **Temblor esencial.** Se distinguen diversas formas de TE con relación a algunos elementos clínicos: existen antecedentes familiares frecuentemente; es un temblor predominantemente de acción; ausencia de otros signos ‘extrapiramidales’ (a veces,

leve rigidez); escasa o lenta progresión y ausencia de respuesta terapéutica a la levodopa.

- El **parkinsonismo vascular**, así como otras formas de origen secundario (hidrocefalia normotensiva, fármacos neurolépticos, tóxicos), pueden sospecharse basándose en una adecuada anamnesis y haciendo uso del diagnóstico a través de neuroimagen (TC o RM) y análisis bioquímicos.

Sin embargo, el principal problema del diagnóstico diferencial se encuentra en los parkinsonismos atípicos o alfa-sinucleinopatías ⁶:

- **Parálisis supranuclear progresiva (PSP)**. Se caracteriza por un cuadro clínico progresivo, con inicio después de los 40 años, caracterizado por la presencia de un parkinsonismo asociado a la parálisis de la mirada vertical –o disminución de los movimientos sacádicos verticales– y a una marcada inestabilidad postural, con caídas en el primer año de la enfermedad.
- **Atrofia multisistémica (AMS)**. Se caracteriza por la presencia de signos de al menos dos de las siguientes alteraciones: disfunción autonómica o urinaria, parkinsonismo que responde poco a la levodopa y disfunción cerebelosa.
- **Degeneración corticobasal (DCB)**. En este trastorno, el cuadro clínico puede ser polimórfico, y comprende: un síndrome acinético-hipertónico (típicamente asimétrico), signos de disfunción cortical (apraxia, alteraciones afásicas, alteraciones sensitivas, signos de liberación frontal, plantar extensor), movimientos involuntarios (temblor posturo-cinético, distonía segmentaria, mioclonos focales) y afectación cognitiva. Esta heterogeneidad puede hacer particularmente difícil el diagnóstico de la DCB, por lo que frecuentemente se subdiagnostica. Entre los signos clínicos más predictivos del diagnóstico de la DCB deben considerarse: parkinsonismo asimétrico (sin afectación de la deambulación), apraxia ideomotora, mioclonos y distonía.
- **Demencia por cuerpos de Lewy difusa (DLBD)**. Los criterios diagnósticos se basan en la presencia de un cuadro clínico con disminución cognitiva (funciones de atención y visuo-espaciales) fluctuante y frecuentes manifestaciones alucinatorias o delirantes, asociadas a un síndrome parkinsoniano de modesta importancia. El diagnóstico lo corroboran la presencia de caídas, los episodios sincopales y una

intolerancia relevante a los neurolépticos. El pilar principal que diferencia la DLBD de la EP es el momento de aparición de la demencia. En la EP la demencia parece después de los síntomas motores, mientras que en la DLBD ocurre justo al revés ⁶.

Fisiológicamente, en los cuadros de parkinsonismo atípico mencionados, se observan al igual que en la EP, agregados de α -sinucleína (de ahí su nombre de alfa-sinucleinopatías). Todas estas enfermedades tiene el marcador neuropatológico en común (α -sinucleína), pero se diferencian entre sí por la distribución del mismo (se explicara más en detalle en el apartado de fisiopatología), las manifestaciones clínicas o el momento de aparición de las mismas ⁷.

Por otra parte, además de los cuadros clínicos mencionados, la EP también puede confundirse con el **envejecimiento natural** ². Fisiológicamente, el aumento de edad conduce a una reducción de la proteostasis, facilitándose la acumulación de proteínas anómalas, por no ser degradadas. Esta puede ser la causa de la aparición de placas amiloides similares a las del Alzheimer o cuerpos de Lewy similares a los de la EP, en las autopsias de ancianos sin diagnóstico de ninguna de las dos enfermedades ⁷.

Clínicamente, el envejecimiento fisiológico suele asociarse a un enlentecimiento motor generalizado, enlentecimiento de las respuestas motoras (de ahí el incremento de las caídas ante pequeños traspies) y una marcha senil que se puede asemejar a la marcha parkinsoniana en cuanto al acortamiento de los pasos y su lentitud. La presencia de signos motores asimétricos, ausencia de braceo y una progresión más rápida de los síntomas, nos ayuda a distinguir la EP del envejecimiento normal. Por otra parte, los cambios debidos al envejecimiento normal, no mejorarán con los fármacos antiparkinsonianos como la levodopa ².

3.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

3.5.1 Criterios diagnósticos clásicos

El diagnóstico de la EP es clínico a partir de una serie de criterios de inclusión y de exclusión (entre los cuales los más conocidos son los de la *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*, **Figura 2**). Se encuentran en estudio marcadores biológicos o de imagen que permitan un diagnóstico definitivo ante-mortem, ya que por ahora, solo se consigue el diagnóstico definitivo post-mortem tras la autopsia ³⁻⁵.

Figura 2 | Criterios de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank ⁴.

<p>Paso 1: Diagnóstico del Síndrome Parkinsoniano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia <ul style="list-style-type: none"> Y por lo menos uno de los siguientes signos: • Rigidez muscular • Temblor de reposo • Inestabilidad postural <p>Paso 2: Criterios de Exclusión para la EP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia de episodios vasculares repetidos con instalación escalonada de las manifestaciones parkinsonianas • Historia de traumas craneanos reiterados • Historia de encefalitis confirmada • Crisis oculógiras • Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas • Más de un familiar afectado • Remisión sostenida • Afectación unilateral >3 años • Parálisis supranuclear de la mirada vertical hacia abajo • Signos cerebelosos • Compromiso autonómico severo precoz • Demencia precoz con trastornos de la memoria, lenguaje y praxis • Signo de Babinski • Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la TAC • Respuesta negativa a altas dosis de levodopa (habiendo descartado malabsorción) • Exposición a MPTP <p>Paso 3: <u>Criterios de apoyo prospectivo para E. Parkinson</u> (Se requieren 3 o más para el diagnóstico definitivo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comienzo unilateral • Presencia de temblor de reposo • Trastorno progresivo • Asimetría persistente afectando predominantemente el lado de inicio • Respuesta excelente (70-100%) a la levodopa • Coreia severa inducida por levodopa • Respuesta persistente a la levodopa > 5 años • Curso evolutivo de >10 años

Los estudios sistemáticos de laboratorio no son útiles en el diagnóstico de la EP y su utilización debe dirigirse por otras sospechas clínicas. Los estudios de neuroimagen como el TC o la RM tampoco permiten confirmar el diagnóstico, pero si descartar posibles diagnósticos diferenciales³.

La neuroimagen funcional de la vía dopaminérgica nigroestriatal por medio del DaTSCAN, se ha convertido en un importante método para la cuantificación de

terminales dopaminérgicos funcionales en el estriado en la práctica clínica habitual ⁴⁻⁵.

Otra prueba de neuroimagen que apoya el diagnóstico de EP es el PET, que permite ver la disminución de la absorción estriatal de 6- [18F] -fluoro-L-dopa (F-DOPA) característica. Esta reducción es más pronunciada en el núcleo putamen que en el núcleo caudado ⁴⁻⁵. Esta técnica podría ser útil por tanto, para el diagnóstico diferencial entre los diferentes Síndromes Parkinsonianos ⁸. También se ha descrito una disminución de la unión al transportador vesicular de monoamina con tetrabenazina y al transportador de dopamina con metilfenidato por PET y SPECT. El uso de estas técnicas en la clínica diaria no es muy habitual y su empleo es algo más común, aunque sigue siendo limitado, en investigación ⁴⁻⁵.

La discordancia entre las observaciones clínicas y las pruebas de imagen, ha demostrado ser un desafío para los ensayos de fármacos en la EP. Ya que, muchos pacientes diagnosticados clínicamente de EP presentan imágenes anodinas. La interpretación de la neuroimagen en la EP se complica además, debido a que el efecto placebo puede aumentar la liberación de dopamina de la vía estriada durante horas, e inducir una respuesta clínica duradera ⁸.

3.5.2 Nuevos criterios diagnósticos: ^{9,10}

En el 2015, La Sociedad Internacional de la Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS), formo un grupo centrado en redefinir los criterios diagnósticos clínicos de la EP, a la luz de los nuevos conocimientos sobre la enfermedad.

Según este grupo de trabajo, la EP se puede clasificar en tres etapas:

- EP preclínica: momento en el que la neurodegeneración ha comenzado, pero no hay signos o síntomas clínicos presentes.
- EP prodrómica: cuando los signos y / o síntomas clínicos están presentes (presencia de síntomas no-motores y motores leves) pero son insuficientes para diagnosticar la EP clínica.
- EP clínica: cuando se cumplen los criterios diagnósticos clásicos. La neurodegeneración en esta fase, ya es grave y extensa.

Los nuevos criterios clínico-diagnósticos para la EP se redactaron teniendo en cuenta los criterios definidos hasta la fecha y un estudio realizado en consultas de neurología, por profesionales médicos en EP, a pacientes reales.

Los Criterios MDS-EP resultantes, (**Figura 3**) están destinados a ser utilizados en investigación, pero también pueden guiar el diagnóstico de la EP en la clínica habitual. La presencia de parkinsonismo sigue siendo la característica central, como en criterios anteriores, y también se incluyen instrucciones explícitas para definir estas características motoras.

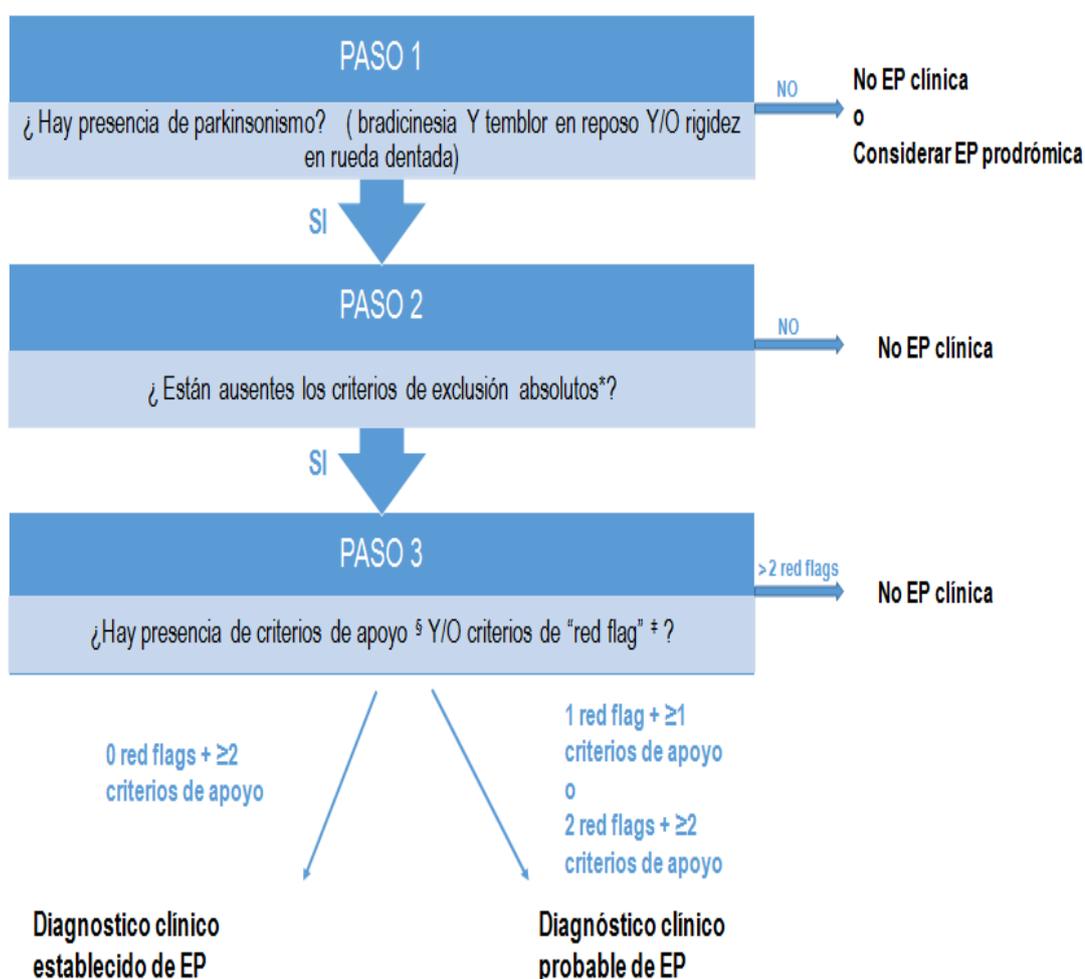


Figura 3 | Nuevos criterios diagnósticos clínicos para la Enfermedad de Parkinson Clínica (EP) según MDS.

* Los nueve criterios de exclusión absolutos sugieren una causa alternativa de parkinsonismo (la presencia de uno de ellos, rechaza diagnóstico de EP):

1. Anomalías cerebelosas inequívocas, como la marcha cerebelosa, ataxia de los miembros, o anomalías oculomotoras cerebelosas.
2. Diagnóstico probable de Parálisis supranuclear con parálisis de la mirada hacia abajo
3. Diagnóstico probable de demencia frontotemporal o afasia progresiva primaria, durante los 5 primeros años de enfermedad.
4. Características parkinsonianas restringidas a los miembros inferiores durante más de 3 años.
5. Parkinsonismo inducido por fármacos.
6. Ausencia de respuesta a tratamiento con dosis elevadas de Levodopa (al menos 600mg diarios).
7. Pérdida sensorial cortical inequívoca (grafestesia, estereognosia con modalidades sensoriales primarias intactas), apraxia motora de extremidad clara, o afasia progresiva.
8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico.
9. Diagnóstico alternativo a parkinsonismo, verificado por el médico, a partir de la evaluación diagnóstica completa.

‡ Los 10 criterios “red flags” son características que implican otra causa de parkinsonismo, pero que también pueden verse en la EP clínicamente probada:

1. Progresión rápida del deterioro de la marcha que requiere el uso regular de la silla de ruedas.
2. Una ausencia completa de progresión de síntomas o signos motores (de más de 5 años) a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
3. Disfunción bulbar precoz: disfonía severa o disartria (discurso ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia grave (que requiere alimentos blandos, sonda NG o alimentación con gastrostomía).
4. Disfunción respiratoria: estridor inspiratorio diurno o nocturno o sibilancias inspiratorias frecuentes.
5. Insuficiencia autonómica grave en los primeros 5 años de la enfermedad. Esto puede incluir:
 - a. Hipotensión ortostática, en ausencia de deshidratación, medicamentos u otras enfermedades que podrían plausiblemente explicar la disfunción.
 - b. Retención urinaria severa o incontinencia urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad (excluyendo incontinencia de esfuerzo de larga duración o de pequeña cantidad en mujeres), que no es simplemente incontinencia funcional. En los hombres, la retención urinaria no debe ser atribuible a la enfermedad prostática, y debe estar asociada a disfunción eréctil.
6. Caídas recurrentes (1> al año), durante los 3 primeros años de la enfermedad.
7. Distonías o contracturas de la mano o de los pies dentro de los primeros 10 años.
8. Ausencia de cualquiera de las características no motrices comunes de la EP, a pesar de 5 años de enfermedad. Estos incluyen disfunción del sueño (insomnio, somnolencia diurna excesiva, síntomas de trastorno del comportamiento del sueño REM), disfunción autonómica (estreñimiento, urgencia urinaria diurna, ortostatismo sintomático), hiposmia o disfunción psiquiátrica (depresión, ansiedad o alucinaciones).
9. Afectación del tracto piramidal sin explicación, definidas como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica (excluyendo asimetría refleja leve y respuesta plantar extensora aislada).
10. Parkinsonismo simétrico bilateral: inicio de síntomas bilaterales sin predominio lateral.

§ Los 4 criterios de apoyo son:

1. Rápida respuesta al tratamiento con Levodopa.
2. Desarrollo de discinesia inducida por la levodopa
3. Presencia de temblor de reposo de una extremidad
4. Evidencia de pérdida olfativa o denervación cardíaca en la gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG).

Diagnóstico clínico establecido de EP: Afirmamos que el paciente padece EP, con un 90% de certeza.

Diagnóstico Clínico probable de EP: Al menos el 80% de los pacientes diagnosticados como probable EP, verdaderamente tienen EP.

Los aspectos novedosos de los criterios, incluyen la consideración de los síntomas no motores (hiposmia, disfunción autonómica, disfunción del sueño y disfunción psiquiátrica) y las pruebas diagnósticas auxiliares (pruebas olfativas, gammagrafía cardíaca de metaiodobencilguanidina e imagen presináptica dopaminérgica), así como la incorporación de criterios absolutos de exclusión que descartan PD (con > 97% de sensibilidad). Es importante destacar que la demencia temprana ya no se considera un criterio de exclusión para la EP, eliminando así la distinción entre la EP y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL). Bajo la nueva definición y criterios, la DCL se clasifica como un subtipo de EP, si se cumplen todos los demás criterios de.

MDS también desarrolló ciertos criterios diagnósticos, que ayudan a identificar la EP prodrómica. Estos criterios están diseñados para identificar individuos con una probabilidad >80% de tener EP prodrómica, sobre la base de un algoritmo que incorpora factores de riesgo y factores protectores (es decir, factores que influyen en la probabilidad de desarrollar PD clínica) y marcadores prodrómicos (es decir, marcadores de neurodegeneración en curso). Estos criterios aún no están implantados en la actividad clínica diaria, sino que de momento solo se utilizan en investigación; especialmente en los ensayos clínicos con medicamentos.^{9,10}

3.6 FUTUROS POSIBLES BIOMARCADORES

Como se ha comentado previamente, en la actualidad el diagnóstico de la EP se realiza en gran medida en base a criterios clínicos, lo que hace casi imposible formular un diagnóstico precoz, así como un diagnóstico diferencial preciso y oportuno entre la EP y otros parkinsonismos. Al considerar la heterogeneidad de los subtipos de EP, con sus diferentes características clínicas y pronósticas, se ha visto la necesidad de encontrar biomarcadores fiables que ayuden a un diagnóstico precoz y predicción pronóstica.¹¹

En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, una de las fuentes más importantes de posibles marcadores, es el líquido cefalorraquídeo (LCR). A su vez, se sabe que es la α -sinucleína es el principal factor en la patogénesis de las sinucleinopatías. De hecho, el posible biomarcador más estudiado en la EP, ha sido la α -sinucleína. Durante los últimos 10 años se han realizado varios estudios para

medir los niveles totales de α -sinucleína en el LCR en la EP y otros parkinsonismos, con el objetivo principal de confirmar su valor diagnóstico como biomarcador.^{11,12}

La gran mayoría de estos estudios han demostrado una tendencia hacia una disminución de los niveles de α -sinucleína monomérica en el LCR de pacientes con EP. Sin embargo, al comparar estos resultados con otras enfermedades neurológicas y los controles, no se han obtenido diferencias significativas. A raíz de este fracaso, se han realizado los mismos estudios, pero esta vez utilizando otras formas de α -sinucleína, también implicadas en la patogénesis de la EP, como la α -sinucleína oligomérica y la α -sinucleína fosforilada.^{11,13}

En los ensayos de estas otras formas, no se han podido demostrar resultados concluyentes al comparar los niveles de pacientes con EP y controles. Al contrario, al comparar los niveles de pacientes con EP, con los niveles de pacientes con otras sinucleinopatías o demencia, sí se observaron diferencias significativas en muchos de los estudios¹¹:

- Los pacientes con MSA y PSP presentaron niveles inferiores en comparación con los pacientes con EP.
- Los pacientes con DCL presentaron niveles superiores que en los casos de EP
- Los pacientes con demencia presentaron niveles inferiores que en los casos de EP.

En cuanto al valor de la α -sinucleína como factor pronóstico, tanto en forma monomérica como oligomérica, no se ha encontrado correlación entre las mismas y la etapa de Hoehn y Yahr, ni con la duración de la enfermedad. En conclusión, aunque se han obtenido ciertos resultados positivos, los resultados no son concluyentes en todos los estudios, y por ello, aún no puede generalizarse el uso de la α -sinucleína como biomarcador.^{11,12}

3.7 NUEVOS ASPECTOS DE LA FISIOPATOGENIA¹¹

Salvo los casos de enfermedad de Parkinson familiar, cuya etiología son determinadas mutaciones genéticas, la causa de la EP esporádica, es aún desconocida. Probablemente, se deba al resultado de múltiples factores que actúan juntos, incluyendo el envejecimiento, la susceptibilidad genética y las exposiciones

tóxicas ambientales (polución industrial, MPTP -MAO-B-, pesticidas, etc) y endógenas (trastornos mitocondriales 2º a un incremento del stress oxidativo, etc).

El hallazgo patológico subyacente en la enfermedad de Parkinson, es la lesión de las proyecciones dopaminérgicas desde la pars compacta de la sustancia negra, hasta el núcleo caudado, globo pálido y putamen, y pérdida de neuronas catecolaminérgicas en el locus coeruleus. Los signos clínicos de la enfermedad de Parkinson son evidentes cuando se pierden alrededor del 80% de la dopamina estriatal y el 50% de las neuronas nigrales.

Por otra parte, encontramos los cuerpos de Lewy intraneuronales y las neuritas de Lewy características de la enfermedad. Los cuerpos de Lewy están formados por la acumulación de la α -sinucleína, además de otras proteínas. Cambios en la configuración fisiológica de la α -sinucleína podrían impedir su aclaramiento, y ello explicaría su acumulación intraneuronal. La acumulación de esta proteína anómala podría estar en el origen de la EP, dado que en modelos animales experimentales la acumulación de esta proteína se asocia a muerte neuronal.

Los cuerpos y neuritas de Lewy, no están confinados a la sustancia negra, sino que pueden ser vistos en la corteza, amígdala, locus coeruleus, núcleo vagal y el sistema nervioso autónomo periférico. En estas áreas no motoras, podrían explicar muchos de los síntomas no-motores.

La progresión de los síntomas de la EP, se cree que es paralela a la “expansión” de los cuerpos de Lewy en diferentes neuronas. Se ha teorizado que esta “progresión” sería semejante a la que sucede en enfermedades priónicas. De hecho hay estrategias terapéuticas en desarrollo orientadas a impedir esta expansión.¹¹

3.7.1 Fisiopatología estriatal en la EP

Los ganglios de la base, están compuestos por un grupo interconectado de núcleos subcorticales que son responsables del inicio o inhibición de las acciones motoras y cognitivas ⁸. Los ganglios de la base están compuesto por: el cuerpo estriado (putamen y núcleo caudado), el núcleo subtalámico (STN), globo pálido externo (GPe), globo pálido interno (GPi) y sustancia negra pars compacta (SNc) y pars reticulada (SNr) ¹⁴.

El cuerpo estriado constituye la principal región de entrada de los ganglios basales. Recibe proyecciones glutamatérgicas provenientes de la corteza, núcleos interlaminares del tálamo, mesencéfalo, locus coeruleus y núcleo del rafe. El estriado a su vez, por medio de neuronas ricas en receptores dopaminérgicos D1, mantiene una conexión directa inhibitoria, con el complejo GPi/SNr. Al inhibir este complejo, se favorece la activación del tálamo y troncoencéfalo. Al contrario, por medio de neuronas ricas en receptores dopaminérgicos D2, mantiene una conexión indirecta excitadora con el complejo GPi/SNr, a través del GPe y núcleo subtalámico. Al excitar el complejo, se inhibe la activación del tálamo y troncoencéfalo.¹⁴

El circuito previamente descrito, está regulado a su vez por la dopamina secretada por las interneuronas de la SNc^{14,15}. La dopamina promueve principalmente la actividad motora, estimulando preferentemente la vía directa e inhibiendo la vía indirecta, dando como resultado la excitación talámica⁸.

Por otro lado, se sabe que la transmisión sináptica fisiológica es necesaria para la señalización pro-supervivencia de las neuronas. Por lo tanto, la función estriada alterada, podría incluso conducir a la degeneración terminal del axón nigroestriatal, con la consecuente patología retrógrada, que eventualmente conduce a la pérdida neuronal.⁸

Todas estas vías, se interrumpen en el parkinsonismo experimental. Así, la cognición y los déficits motores de la enfermedad de Parkinson, podrían resultar de una neurotransmisión estriatal aberrante, en lugar de ser únicamente una consecuencia de la depleción de dopamina. El resto de síntomas característicos del Parkinson, no pueden ser explicados solo por el fallo de estas vías. Sino que, se explicarían por la expansión del daño neuronal a otros tipos neuronales y otras regiones cerebrales.^{8,14}

3.7.2 Papel de la α -sinucleína en la EP

3.7.2.1 Función y estructura de la α -sinucleína

La α -sinucleína es un miembro de una familia pequeña de tres proteínas de sinucleína: α -sinucleína, β -sinucleína y γ -sinucleína¹⁶.

La α -sinucleína es una proteína que se encuentra en grandes cantidades en el sistema nervioso en condiciones normales. Se expresa predominantemente en las neuronas, y

se localiza preferentemente a nivel presináptico en el citosol, y probablemente también en el núcleo. Los eritrocitos y plaquetas, también contienen cierta cantidad de α -sinucleína.¹⁷

Fisiológicamente, la α -sinucleína es una proteína soluble, que se une con alta afinidad a las membranas de las vesículas sinápticas y las membranas ricas en fosfolípidos¹⁸. Regula la sinapsis promoviendo la curvatura de las membranas, el montaje del complejo SNARE (encargado de la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana), y modulación de la actividad sináptica a través de la regulación de la liberación de las vesículas sinápticas. Además, la α -sinucleína interactúa directamente con ciertas proteínas (como HSPA8, SNAP25 y sus co-chaperones) para modular el almacenamiento y el reciclado de las vesículas y la maduración de los endosomas.^{8,16,19}

Se pueden definir tres dominios diferentes en la isoforma fisiológica de la α -sinucleína: un dominio N-terminal, un dominio NAC central y un dominio C-terminal. Todas las mutaciones clínicas conocidas se encuentran en la región N-terminal rica en lisina, mientras que el dominio NAC tiene un alto contenido en aminoácidos hidrófobos, responsable de las propiedades propensas a la agregación de la α -sinucleína.¹⁶

3.7.2.2 Cambios conformacionales y formación de los cuerpos de Lewy

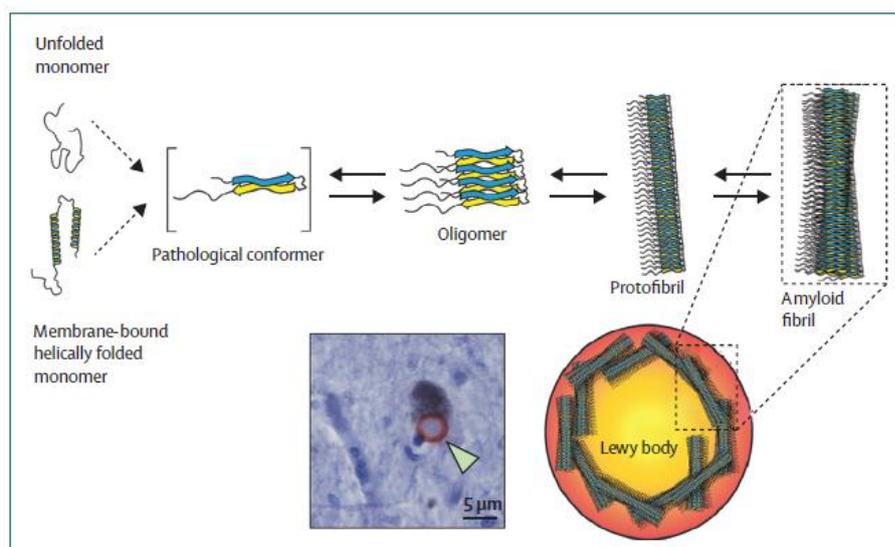


Figura 4 | Diagrama del paso de la α -sinucleína desde su forma soluble a su forma insoluble.¹⁵

La α -sinucleína puede presentar varias formas conformacionales y al menos presenta 2 isoformas distintas: una forma nativa no plegada monomérica y una forma plegada rica en cadenas hélices. Ambas formas pueden sufrir cambios conformacionales que den como resultado la formación de oligómeros ricos en hojas β . La agregación de estos últimos, da lugar a la formación de moléculas insolubles llamadas protofibrillas, que polimerizan en fibrillas similares a las amiloideas, que son las que dan lugar junto a otras proteínas, a la formación de los cuerpos de Lewy.

Bajo ciertas condiciones, que siguen siendo objeto de intensas investigaciones, la α -sinucleína en ciertos tipos neuronales más vulnerables, muestra una marcada tendencia a abandonar su capacidad de unión a la membrana ¹⁸. Este abandono se debe a ciertos cambios conformacionales, que hacen que formas monoméricas no plegadas u oligómeros ricos en cadenas α -hélice, pasen a convertirse en láminas beta. A partir de múltiples láminas beta, se transforma en fibrillas insolubles amiloide-like. La acumulación neuronal de estas fibrillas de α -sinucleína anormal, y su unión a otras proteínas como la sinfilina-1 y los neurofilamentos fosforilados, es la que da lugar a la formación de las neuritas y cuerpos de Lewy ¹⁷. Gracias a los cambios conformacionales, se convierte en una proteína resistente a la degradación por parte del sistema ubiquitina-proteasoma ²⁰.

Además de los cambios conformacionales, la α -sinucleína puede presentar cambios post-traduccionales por medio de fosforilaciones. La α -sinucleína con Ser129 fosforilada (pSer129) es una de las formas dominantes en los cuerpos de Lewy. Además de fosforilaciones, se pueden dar nitraciones en los residuos Tyr39, Tyr125 y Tyr133, observables también en otras sinucleinopatías. Por último, la oxidación de la α -sinucleína, a través de derivados oxidados de dopamina entre otros, puede dar lugar a la formación o estabilización de oligómeros, y aumentar así su toxicidad.¹⁶

3.7.2.3 Definición y tipos de cuerpos de Lewy

Existen dos formas de cuerpos de Lewy: los de tipo clásico, que se encuentran en el troncoencefalo, y los de tipo cortical. Ambos tipos contienen α -sinucleína, pero morfológicamente son diferentes. Los cuerpos de Lewy del troncoencefalo, están compuestos por un denso núcleo de fibrillas y material granular, que está rodeado de un halo de fibrillas radiales. Los cuerpos de Lewy corticales, no tienen un núcleo o halo definidos.¹⁷

Como se ha comentado, estas inclusiones no aparecen en todas las neuronas del sistema nervioso, sino que, siguen un patrón de distribución entre células dopaminérgicas y no dopaminérgicas, que se cree que guarda relación con la mayor vulnerabilidad de las mismas; no conduciendo a la neurodegeneración en todas las células en las que están presentes. Esta vulnerabilidad viene en parte definida por la longitud del axón. Aquellas neuronas que son más susceptibles, presentan un axón

desproporcionadamente largo y delgado para el tamaño de sus somas, y muy poco o nada mielinizado.^{17,21-23}

Por el contrario, las neuronas de axones cortos o las neuronas de axones largos bien mielinizados, están protegidas frente a las inclusiones de α -sinucleína. Cuanta mayor cantidad de mielina presenta un axón, menos energía necesita para transmitir el impulso, y por tanto está menos expuesto al estrés oxidativo. En segundo lugar, se cree que la interacción del oligodendrocito con el axón, tiene un efecto neuroprotector, estabilizando las membranas y previniendo el plegamiento erróneo de proteínas o la agregación de proteínas potencialmente peligrosas, y por lo tanto, haciendo que los axones sean menos vulnerables a la acumulación de alfa-sinucleína.^{17,21,22}

Debido a la afinidad por un determinado tipo neuronal, en la EP, los centros somatosensoriales y viscerosensoriales del cerebro permanecen intactos, salvo las estructuras olfativas y las áreas motoras. De manera que las zonas más afectadas son las del sistema somatomotor, visceromotor y límbico.¹⁸

Esta distribución concreta de la α -sinucleína en la EP nos permite diferenciarla de otras alfa-sinucleinopatías mencionadas previamente en la revisión. Por ejemplo, en el caso de en la atrofia multisistémica, las inclusiones filamentosas de la α -sinucleína están presentes tanto en células nerviosas como en células gliales (oligodendrocitos y células de Schwann), a diferencia de la EP, donde no es característica.⁷

3.7.2.4 Mecanismos patogénicos de la α -sinucleína

Las diferentes especies de α -sinucleína en sus formas oligoméricas, producen toxicidad por varios mecanismos: alteración de la función mitocondrial, alteraciones en la homeostasis proteica intracelular, estrés crónico del retículo endoplásmico, alteraciones de los receptores de glutamato, inhibición del acoplamiento de las vesículas sinápticas y formación de estructuras similares a porinas que producen perforaciones en las membranas neuronales, con consecuente aumento de la permeabilidad. El aumento de la permeabilidad, conduce al influjo del calcio, alteración de la homeostasis de iones y la muerte celular por activación de la caspasa-3.^{16,17}

De los mecanismos mencionados, uno de los más importantes en la patogénesis de la EP, es la disfunción mitocondrial por defectos del complejo mitocondrial de tipo I. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, son especialmente sensibles al fallo de la actividad mitocondrial, dando como resultado la neurodegeneración selectiva de las mismas. Lo mismo les ocurre a las neuronas dopaminérgicas de otras áreas del SNC, y en menor medida a las neuronas del núcleo dorsal del nervio vago y núcleo intermedio lateral.¹⁵

Por otra parte, en algunos estudios, también se ha visto que los oligómeros de α -sinucleína, pueden producir alteraciones tanto en la estructura de las neuritas (*axones, dendritas*) como en las funciones presinápticas neuronales, al disminuir la formación de las vesículas sinápticas. Esto se debe a¹⁷:

- Los oligómeros de α -sinucleína se unen preferentemente a proteínas del citoesqueleto, como la proteína dinamina-2 asociada a los microtúbulos y las proteínas, sinapsina 1 y anfifisina, que están asociadas a las vesículas presinápticas.
- Se descubrió que ciertos oligómeros de mayor peso molecular, formados en presencia de dopamina, se unen a ciertas proteínas del complejo SNARE (*conjunto de proteínas de fusión de membranas*), sinaptobrevina-2, previniendo la formación de complejos SNARE in vitro y reduciendo la exocitosis de vesículas en células in vitro.
- Además, se demostró que la sobreexpresión de una variante formadora de oligómeros de α -sinucleína (que cambia glutamato por lisina en la posición 57), perjudica la estabilidad de los microtúbulos y reduce el número y la complejidad de las neuritas de las células neuronales dopaminérgicas.
- En un modelo de ratón transgénico, la variante formadora de oligómeros E57K de α -sinucleína, se asoció a pérdida dendrítica y sináptica y niveles reducidos de sinapsina 1 y vesículas sinápticas.

Asimismo, la α -sinucleína a nivel extracelular induce la activación de la microglía y la liberación de mediadores inflamatorios (interleucina-1 β , el factor de necrosis tumoral- α y el interferón- γ), que a su vez promueven la degeneración o muerte neuronal a nivel estriatal tanto por mecanismo citotóxico como humoral.^{15,19,24}

A día de hoy, todavía se desconoce qué tipo de conformación de la α -sinucleína es la más tóxica, y por tanto la más importante en el desarrollo de la EP. Hay muchas líneas de investigando acerca de este tema ¹⁷. Por ejemplo, Peelaerts et al. demostraron en un modelo de roedor, como los agregados sintéticos de α -sinucleína con diferentes características estructurales ('cepas') podrían tener efectos patológicos distintos. Las conclusiones de este modelo fueron ²⁵:

- Los oligómeros tienen mayor propensión a propagarse, y son los causantes en mayor medida de la toxicidad ^{16,25}.
- Las cintas y las fibrillas son capaces de inducir una patología de tipo Lewy ¹⁶.
- Las cintas también son capaces de inducir acumulación de α -sinucleína fosforilada en la oligodendroglia (que recuerda a la atrofia multisistémica) ¹⁶.
- Las fibrillas también son capaces de inducir pérdida de neuronas dopaminérgicas ^{7,16}.
- La estabilización de las fibrillas (menor capacidad de fragmentación), reduce la diseminación de la patología in vitro. Este hecho también se observa con la estabilización de las fibrillas tau en el Alzheimer ^{7,16}.

Por último, es importante destacar que la patología de la α -sinucleína en la PD se produce sin ningún aumento sustancial de los niveles de α -sinucleína en el cerebro, en comparación con otras sinucleinopatías ²³.

3.7.2.5 Evidencias experimentales del origen y propagación de la patogenia de la enfermedad.

La α -sinucleína, no solo parece contribuir a la neurodegeneración selectiva neuronal, sino que también parece estar implicada en la propagación de la neurodegeneración. Ensayos experimentales han propuesto que esta proteína, puede propagar la enfermedad a través de mecanismos similares a los de las proteínas priónicas ¹⁷. Los pequeños agregados de α -sinucleína (en forma de oligómeros) pueden ser liberados por las neuronas (por medio de un mecanismo de exocitosis no convencional y gracias a una previa disminución de la actividad lisosomal), ser absorbidos por células vecinas (a través de mecanismos de macropinocitosis con requerimiento de proteoglicanos ricos en heparan sulfato), y posteriormente inducir patología Lewy-like, propagando así la patología dentro del cerebro. ^{7,14,26}

La propagación de la α -sinucleína parece no estar limitada solo a nivel central, sino que también estaría implicada en la transmisión periférica de la enfermedad ¹⁷. De hecho, se han podido observar la presencia de cuerpos de Lewy a nivel del bulbo olfatorio, médula espinal y sistema nervioso entérico (donde puede estar presente hasta 20 años antes del diagnóstico de EP), ganglios autónomos, médula suprarrenal, glándula submandibular y corazón ^{7,8}. De esta forma, la α -sinucleína podría ser capaz de transmitirse del tracto gastrointestinal al núcleo dorsal del nervio vago, hasta llegar al troncoencéfalo, a través de conexiones sinápticas, como explica la teoría de Braak ⁸.

En un estudio se inyectó vía intramuscular la α -sinucleína aberrante humana A53T a ratones. Ésta fue capaz de transmitirse vía médula espinal hasta el troncoencéfalo, induciendo disfunción motora temprana. La sección del nervio ciático previo a la inyección de la proteína, tuvo como resultado una menor disfunción. Estos datos sugieren que el mecanismo de acción en este modelo implica ¹⁷:

- Por una parte, una diseminación retrógrada a través de la unión neuromuscular, a lo largo del axón, dentro del sistema nervioso periférico.
- Por otra parte, una diseminación transináptica para obtener acceso al sistema nervioso central.

A pesar de que las inyecciones de α -sinucleína anómala no agregada han conseguido transmitirse neuronalmente desde la periferia hasta nivel central, y dar lugar a las formaciones de agregados proteicos, la inoculación periférica de los agregados proteicos, no es capaz de reproducir las inclusiones a nivel espinal ni cerebral; a diferencia de la inoculación central de los agregados que si es capaz de hacerlo.⁷

Dependiendo de los sitios de inyección de los agregados a nivel central, en un estudio realizado a pacientes con EP avanzada a los que se les implanto neuronas fetales sanas como posible tratamiento, se vio como el 2-5% de las células implantadas desarrollaba la enfermedad. La inmunoreactividad a la α -sinucleína no se observó en los cuerpos neuronales hasta 18 meses después del injerto, 4 años después la inmunoreactividad fue positiva para formas no agregadas de la proteína y 14 años después se pudieron observar agregados proteicos. De manera que los beneficios clínicos del trasplante, se perdieron a partir de los 14 años. Este estudio

no solo avala la transmisibilidad de la proteína, sino que muestra el largo periodo de tiempo necesario hasta el desarrollo de la patología como tal.⁷

3.7.3 Papel de la genética en la EP

La enfermedad de Parkinson es típicamente una enfermedad esporádica, aunque en una pequeña proporción de pacientes, la herencia de una mutación dominante o recesiva de un determinado gen o genes, es capaz de generar la enfermedad¹⁷. Dentro de las formas familiares de Parkinson, se distinguen la enfermedad de aparición tardía y la de aparición temprana⁸.

3.7.3.1 Genes relacionados con la EP de aparición tardía:

El primer gen relacionado con la EP monogénica, fue el gen SNCA o PARK1, que codifica la α -sinucleína. Gracias a esta mutación dominante, se supo que la α -sinucleína anormal (sintetizada por mutaciones de cambio de sentido o duplicación-triplicaciones), forma el componente fibrilar primario de la patología de Lewy^{8,17}. Se asocian 6 mutaciones del SNCA con la enfermedad de Parkinson autosómica dominante: Ala53Thr, Ala30Pro, Glu46Lys, His50Gln, Gly51Asp y Ala53Glu¹⁶. La afectación de este gen también está asociada a la demencia por cuerpos de Lewy o a la atrofia multisistémica (mutaciones G51D, E46K y A53E)⁷.

La variabilidad de locus del gen SNCA, es la mutación que mejor reproduce la Enfermedad de Parkinson idiopática, en general, en las diferentes poblaciones de todo el mundo⁴⁸. Aunque se han realizado pocos estudios longitudinales, existe una relación demostrada entre el aumento de la dosis génica de SNCA, una edad más precoz de inicio y la aceleración de la progresión de la enfermedad⁸.

Sin embargo, si analizamos todas las mutaciones más en detalle, la mutación Ala30Pro y la duplicación del gen SNCA son las que mejor inducen efectos clínico-patológicos similares a los observados en la enfermedad esporádica de Parkinson. Ala53Thr, Glu46Lys, His50Gln y las mutaciones Gly51Asp y Ala53Glu, recién identificadas, sin embargo, se caracterizan por un inicio más temprano de parkinsonismo, con progresión más rápida de la enfermedad y características clínicas adicionales como alucinaciones, demencia, alteración del tracto piramidal y fallo autonómico. Y la triplicación del gen SNCA también se asocia a un parkinsonismo

de inicio temprano asociado a demencia, más severo que el debido a una duplicación¹⁶.

Además del gen SNCA, se han propuesto 5 genes más, relacionados con las formas de herencia dominante de la enfermedad: *LRRK2*, *VPS35*, *EIF4G1*, *DNAJC13* y *CHCHD2*¹⁷.

Herencia dominante:

- VPS35 Y DNAJC13

Los genes VPS35 y DNAJC13 se relacionan con formas familiares de Enfermedad de Parkinson. Estos genes están implicados en el remodelado de los microtúbulos, en la maduración endosomal y en las vías de reciclaje de proteínas, que se llevan a cabo tanto por medio de la vía endosoma-lisosoma, como por medio de la vía trans-Golgi⁸. A su vez las mutaciones del gen VPS35, junto al del LRRK2, se relacionan con alteraciones de las funciones presinápticas neuronales, encargadas del transporte vesicular de neurotransmisores¹⁹.

En cuanto a la repercusión general de estas mutaciones en la patología de la α -sinucleína, cabe destacar, que la alteración de la vía endosomal se ha relacionado con la extensión de los agregados de dicha proteína. Las alteraciones en la formación, reciclado y tráfico de los endosomas, tienen como consecuencia tanto la liberación de exosomas que contiene la α -sinucleína patológica, como la endocitosis de agregados de α -sinucleína^{8,19}.

Por otra parte, tenemos la mutación genética de una de las enzimas que se encuentran en los lisosomas neuronales, la glucocerebrosidasa (GBA), que se asocia con las mutaciones de los genes VPS35 y otros de la misma familia. La alteración de esta enzima, se relaciona con la enfermedad de Gaucher, pero también representa un factor de riesgo importante en el desarrollo del Parkinson y demás enfermedades por cuerpos de Lewy (conduce a un riesgo entre 3-8 veces mayor de padecer EP). En estos casos, suelen presentarse con una neuropatología similar (se dan cúmulos de α -sinucleína ante mutaciones de GBA), aunque con una mayor clínica cognitiva^{8,19}.

- LRRK2

LRRK2 es una gran proteína multidominio, que se encuentra predominantemente a nivel de los axones terminales y dendritas. Se relaciona con la proteína clatrina, y

juntas se encargan del reciclaje de las vesículas sinápticas y de los endosomas. Una de las consecuencias de la mutación de la LRRK2, es la inhibición de la degradación por medio de los lisosomas de la α -sinucleína. Varias mutaciones de esta proteína se han relacionado con el parkinsonismo familiar, la mayoría de las cuales se encuentran en los dominios de la Roc-COR-quinasa^{8,19}.

La mutación Gly2019Ser por sí sola, representa el 13-30% de los pacientes con parkinsonismo en las poblaciones judías Ashkenazi y árabes de Beréber. Además, existen otras mutaciones de la LRRK2 encontradas en las poblaciones: vasca, inglesa, noruega, belga, taiwanesa, y japonesa. Estas numerosas mutaciones aumentan el riesgo de parecer la enfermedad más de diez veces, y conducen a un parkinsonismo clínicamente indistinguible de la enfermedad de Parkinson idiopática, con una penetrancia dependiente de la edad y el origen étnico^{8,17}.

La base fisiopatológica de estas mutaciones, es una sobreexpresión de la LRRK2 que conduce a una transmisión dopaminérgica aberrante y plasticidad sináptica estriatal reducida, sin presencia de los cuerpos y neuritas de Lewy clásicos de la EP en algunas ocasiones⁸. Es decir, algunos pacientes con este tipo de formas genéticas son capaces de desarrollar EP sin presentar los hallazgos patológicos clásico que se observan en la EP esporádica. De manera que, aunque clínicamente los pacientes puedan tener un fenotipo muy similar al idiopático, no todos los pacientes con EP presentan los mismos hallazgos patológicos¹⁴.

Por otra parte, al igual que ocurre en los ratones que sobreexpresan el gen SNCA, el aclaramiento de la dopamina estriatal, parece incrementarse en portadores asintomáticos con LRRK2 mutada, antes de que se puedan detectar déficits en otros marcadores de integridad dopaminérgica estriatal⁸.

Además, en otros pacientes con mutaciones de herencia dominante asintomáticos, se han observado alteraciones en la transmisión sináptica de las neuronas de los ganglios de la base, debido a alteraciones estructurales y bioquímicas de las neuronas. De forma que, la disfunción sináptica parece ser una consecuencia temprana de las alteraciones genéticas, tanto en el parkinsonismo familiar como esporádico y que no parece estar solamente ocasionada por la patología de la α -sinucleína.⁸

Esta importante similitud entre modelos animales y portadores humanos asintomáticos, establece una justificación para estudiar los procesos tempranos de la enfermedad en tales modelos, que podrían estar relacionados con la disfunción neuronal que subyace a la clínica prodrómica de los pacientes.⁸

Herencia recesiva¹⁷:

Además de los genes de herencia dominante, existen 3 genes relacionados con la herencia recesiva de la enfermedad: *PINK1* y *DJ-1*.

Algunos de estos genes, expresan proteínas que forman parte de los cuerpos de Lewy. Se desconoce la función exacta de estas proteínas en el desarrollo de la enfermedad. Algunos autores apuntan a que se encargan de la formación de los agregados de la α -sinucleína, otros creen que además, secuestran otras proteínas importantes para la supervivencia celular.

Otros genes recesivos, según su presencia homocigota o heterocigota, no se relacionan con los cuerpos de Lewy, sino que solo inducen la degeneración de la sustancia negra.

3.7.3.2 Genes relacionados con enfermedad la EP de aparición temprana:

La mayoría de estos genes se relacionan con alteraciones en la función mitocondrial y son de herencia autosómica recesiva: *PARK2*, *PINK1* y *FBXO7*. En estos casos sí se ha visto una pérdida de neuronas de la sustancia negra, pero no se ha relacionado con la aparición típica de los cuerpos de Lewy, ni se puede relacionar con los estadios descritos por Braak et al, como se ha comentado que ocurre con algunos casos de mutaciones de herencia autosómica dominante^{8,14}.

PARK2 fue el segundo gen que se describió, tras el gen *SNCA*. Este gen produce una proteína denominada parkina, que se trata en realidad de una ubiquitina ligasa, que se encarga de marcar a la α -sinucleína, para que sea degradada por el proteasoma. De manera que tras la mutación del gen, esta proteína pierde su función y la α -sinucleína no es degradada.^{2,17}

3.7.4 Factores ambientales y la EP¹⁵

Diferentes estudios epidemiológicos y sociológicos han demostrado una relación entre la exposición a ciertas sustancias tóxicas, tales como pesticidas (por ejemplo,

Diieldrin, Paraquat, rotenone), herbicidas y algunos metales, y un aumento en los niveles de α -sinucleína en el cerebro, así como con síntomas parkinsonianos. Sobre todo con aquellas sustancias que alteran las funciones mitocondriales, bien incrementando el estrés oxidativo de las mismas, o inhibiendo el complejo mitocondrial de tipo I (acción característica de la droga MPTP).

Sin embargo, hay otros factores ambientales que se han relacionado con una disminución del riesgo de parecer EP. Como por ejemplo, el consumo del tabaco o cafeína. Una posible explicación a estos hallazgos, es que tanto la cafeína como el humo del tabaco, al alterar la composición de la microbiota intestinal, mitigan la inflamación intestinal y disminuyen así el stress oxidativo y el cambio configuracional de la α -sinucleína en las neuronas vegetativas enterales, y el inicio de la expansión de la enfermedad.

Siguiendo la hipótesis anterior, se compararon la composición de la microbiota en pacientes sanos y pacientes con EP. Ajustando los resultados a la edad y sexo de los pacientes, se observó que en los pacientes con EP, había un 78% menos de bacterias de la familia *Prevotellaceae* y un aumento de las bacterias de la familia: *Lactobacillaceae*, *Bradyrhizobiaceae*, *Clostridiales Incertae Sedis IV*, *Verrucomicrobiaceae* y *Ruminococcaceae*.

Más aún, se vio una correlación entre la composición de la microbiota y el fenotipo de la enfermedad. Por ejemplo, las enterobacterias fueron más abundantes en los pacientes con un fenotipo no-tremórico. La concentración bacteriana se correlacionó con la severidad de la inestabilidad de la marcha, bradicinesia y rigidez. Estos hallazgos son especialmente importantes, ya que por ejemplo, el fenotipo no-tremórico se asocia a inclusiones más extensas de α -sinucleína en el intestino, a una progresión de la enfermedad más rápida y en conjunto a un peor pronóstico.

Se cree que los fármacos antiparkinsonianos, pueden ser culpables en parte del sobrecrecimiento bacteriano visto en estos pacientes con EP. El sobrecrecimiento en el intestino delgado, se ha relacionado con un peor funcionamiento motor y mayores fluctuaciones motoras.

Un estudio del 2014, demostró que un consumo mayor de ácidos grasos insaturados se relaciona con un menor riesgo de padecer EP y disminuye el efecto negativo de

los pesticidas sobre el desarrollo de la enfermedad. Los ácidos grasos saturados por el contrario, potencian el efecto nocivo de los pesticidas.¹⁵

3.8 MODELO DE ESTADIOS DE BRAAK

Braak et al. estudiaron más de 300 cerebros de pacientes con EP. Observaron como en contraste con la diversidad del espectro clínico que existe en la EP esporádica, el proceso patológico subyacente a la misma es relativamente uniforme: en casi todos los casos se pudieron describir seis etapas diferentes en función de la localización de las regiones cerebrales involucradas y la clínica^{15,21,22}. Los tres primeros estadios corresponden a la fase pre-sintomática de la EP esporádica y los 3 siguientes a la fase sintomática de la enfermedad¹⁸.

Como en casi todas las enfermedades neurodegenerativas, los síntomas no aparecen hasta que el umbral de compromiso patológico supera la reserva funcional. Los síntomas comienzan de forma insidiosa, casi imperceptiblemente, pero progresan de manera paulatina en intensidad y diversidad a medida que la afectación cerebral avanza en extensión y gravedad. De hecho, según este modelo, la remisión de la enfermedad parece ser imposible una vez que el umbral patológico se ve sobrepasado y comienza la enfermedad clínica.^{21,22}

Fisiopatológicamente, el procedimiento de estratificación propuesto, se basa en parte, en la suposición de que la patología por cuerpos y neuritas de Lewy, es el primer paso de un proceso dinámico y continuo^{21,22}. La progresión de la EP se basa en la transmisión trans-sináptica célula a célula de la α -sinucleína, desde el sistema nervioso entérico-núcleo motor dorsal del vago y bulbo olfatorio, hasta las demás áreas del SNC, siguiendo un patrón caudo-rostro-craneal¹⁵. Incluso a nivel periférico, según un estudio realizado por Braak et al en el 2007, no solo se encontraría afectado el sistema entérico y sistema autonómico, sino que también el sistema del dolor a nivel medular²⁷⁻²⁹.

Según este modelo, debemos tener en cuenta que tanto el sistema nervioso entérico como el bulbo olfatorio, son posibles puertas de entrada de factores ambientales que podrían desencadenar y mantener la patología de la EP¹⁵. De esta forma, ya no solo se habla de la implicación de las neuronas centrales, sino que también hablamos de la implicación de las de neuronas no dopaminérgicas centrales y periféricas⁸.

Estadio 1

Dentro del sistema nervioso central, las dos regiones que se afectan simultáneamente en primer lugar según lo visto en este estudio son: el núcleo motor dorsal del nervio vago, más la zona reticular intermedia adyacente y el bulbo olfatorio, junto a las islas celulares del núcleo olfatorio anterior. Estas islas celulares, se encuentran repartidas a lo largo del tracto olfativo y se van afectando secuencialmente.^{18,21,22}

A nivel del sistema nervioso periférico, también existe afectación primaria por medio de inclusiones de α -sinucleína en puntos selectos del sistema nervioso entérico, como en las neuronas secretoras del polipeptido intestinal vasoactivo (VIP) del plexo de Auerbach.^{21,22}

Ambos sistemas, entérico y central, se encuentran unidos por medio de las largas fibras parasimpáticas preganglionares no mielinizadas que se proyectan desde las neuronas del núcleo dorsal del nervio vago, y que conectan con las células nerviosas postganglionares simpáticas del sistema nervioso entérico^{21,22}. El ganglio celíaco alberga las neuronas de proyección simpática postganglionar que influyen en la entrada en el sistema nervioso entérico²⁷⁻²⁹.

De manera que la EP, tendría dos puntos de debut y progresión¹⁵:

- Progresión anterógrada de la patogénesis, desde el sistema olfatorio al lóbulo temporal.
- Progresión retrógrada, a partir de la ingesta de un patógeno neurotrófico desde el sistema nervioso intestinal, hasta el núcleo dorsal del nervio vago (médula oblongada).

En cuanto a la afectación del sistema del dolor, a nivel de la lámina I del hasta dorsal de la médula espinal, se pueden observar en esta etapa cambios patológicos inmunorreactivos. Estos se distribuyen desde los segmentos cervicales, y gradualmente aumenta su densidad de forma caudal, y alcanza su culminación en los segmentos torácico, lumbar y sacro inferiores. A pesar de estos hallazgos, aún no está claro qué papel jugaría el dolor dentro del espectro de síntomas que caracterizan la EP. Teóricamente, la pérdida final de las neuronas de la lámina I, debería ir acompañada de una creciente insensibilidad a las señales de dolor.²⁷⁻²⁹

Por último, destacar que las únicas dos áreas somato y viscerosensoriales que se han visto implicadas en la EP son el bulbo olfatorio y la lámina I del asta dorsal²⁷⁻²⁹.

Las inclusiones a nivel del SNE-núcleo dorsal del nervio vago y tracto olfatorio, repercuten clínicamente en forma de alteraciones autonómicas (hipotensión, estreñimiento, etc) y anosmia^{21,22}.

Estadio 2

En esta etapa, las lesiones del núcleo motor dorsal del vago, son más severas que en el estadio 1, y los cuerpos de inclusión también aparecen en los núcleos del troncoencefalo, tales como: los núcleos inferiores del rafe, porción magnocelular de la formación reticular y complejo *coeruleus/subceruleus* (CSC, noradrenérgicos). Las lesiones son inicialmente discretas en el complejo *coeruleus/subceruleus*, y van aumentando en gravedad en las etapas 3 y 4^{21,22}. Clínicamente las lesiones a nivel del complejo *coeruleus/subceruleus* tienen como resultado alteraciones del sueño y del estado anímico²⁰.

Estadio 3

En la etapa 3, la patología avanza hasta las porciones basales del mesencéfalo y del prosencéfalo^{21,22}. La patología de Lewy invade el subnúcleo central de la amígdala, y desde allí se extiende hacia los núcleos basolaterales: núcleo pedúnculo-pontino (colinérgico), núcleos del rafe, núcleos magnocelulares colinérgicos del prosencéfalo basal y el núcleo tuberomamilar hipotalámico²⁷⁻²⁹.

También se observan agregados en las neuronas melanizadas de proyección de la pars compacta de la sustancia negra, viéndose primariamente en el subnúcleo posterolateral de la misma. A continuación, se involucran los subnúcleos posterosuperior y posteromedial, dejando intactos o mínimamente afectados los subnúcleos magnocelular y anterior de la sustancia negra. La pérdida neuronal de la sustancia negra no se da hasta etapas posteriores de la enfermedad^{21,22}.

Estadio 4

En este estadio, los cuerpos y neuritas de Lewy completan la invasión amigdalina y aparecen por primera vez en una zona de transición única, entre el allocortex y el

neocórtex: el mesocórtex temporal. El mesocórtex temporal es la puerta de entrada por la cual la enfermedad obtiene acceso a las regiones restantes de la corteza cerebral. Presenta una mielinización muy tardía, por lo que es altamente susceptible tanto a la enfermedad de Alzheimer como a la enfermedad de Parkinson.^{21,22}

Cabe destacar que, la presencia de los cuerpos y neuritas de Lewy en el cuerno de Ammon del hipocampo (parte de la corteza temporal), es muy distintiva de las etapas 4 a 6. Tanto es así, que incluso sin la presencia de inclusiones en las secciones de la sustancia negra, el diagnóstico post-mortem de la EP puede hacerse basándose en su presencia.^{21,22}

Durante las etapas intermedias 3-4 la fase presintomática da paso gradualmente a la fase clínicamente manifiesta de la EP, apareciendo los síntomas motores clásicos^{20,27-29}.

Estadio 5

En la etapa 5, la densidad de las lesiones en el mesocórtex temporal es más llamativa, afectando al mesocortex insular y cíngulo anterior. La patología de Lewy avanza hacia los campos de asociación superiores contiguos del neocórtex temporal y áreas de asociación sensorial prefrontal^{21,22}.

Estadio 6^{21,22}

Este es el último estadio, en el que la patología de Lewy alcanza su distribución máxima. Las regiones vulnerables de la sustancia negra aparecen casi desnudas de neuronas. El mesocórtex temporal continúa mostrando una alta densidad de cuerpos de inclusión. Y a nivel del neocortex, se afectan los campos de asociación sensorial premotora secundaria y en algunos casos los campos motores primarios.

Por lo tanto, en las dos etapas finales, el daño severo a los sistemas autonómico, límbico y somatomotor, pueden ser agravados por los déficits funcionales de las áreas de asociación neocortical.

La afectación de la corteza cerebral que comienza en parte en el estadio 4 y que finaliza en el estadio 6, clínicamente se manifiesta en forma de psicosis y demencia fundamentalmente.^{21,22}

3.8.1 Desafíos de la teoría de Braak

Como se ha comentado a lo largo de la revisión, el modelo de estadios propuesto por Braak et al, no está completamente establecido y continúa en discusión debido a ciertas contrariedades halladas en otros estudios:

- Estudios retrospectivos de autopsias, han demostrado que más del 50% de los pacientes, no seguían el desarrollo de los estadios de Braak ¹⁵.
- En algunos estudios, se han observado variaciones en la secuencia de los estadios descritos en la teoría de Braak. Por ejemplo, algunos pacientes presentaron una deposición nigral más precoz de α -sinucleína, o una deposición de la misma en la corteza o amígdala antes de extenderse al tronco encefálico ¹¹.
- La idea propuesta entre otros por Braak et al, de que los agregados insolubles de α -sinucleína son la causa o incluso un marcador de la neurodegeneración en la EP, también es cuestionada. Aunque, la mayoría de los estudios parecen estar de acuerdo en que los agregados de α -sinucleína, contribuyen en el proceso neurodegenerativo de la enfermedad ^{14,17}.

Esto se debe a que algunos estudios han demostrado que la pérdida neuronal que precede al desarrollo de la patología de Lewy en la sustancia negra, y la densidad corporal de Lewy en la EP, no se correlaciona con el grado de pérdida de neuronas nigroestriatales.

Sin embargo, la densidad corporal de cuerpos de Lewy si se correlaciona con la pérdida neuronal en algunas regiones extranigrales (bulbo olfatorio, corteza cingulada, corteza temporal y corteza parietal) en la EP esporádica. Y la presencia de cuerpos de Lewy también se ha visto que se correlaciona con ciertas características no motoras, incluyendo deterioro cognitivo, ansiedad e hipotensión ortostática en la mayoría de pacientes. ¹⁴

- Por último, ningún modelo animal ha sido capaz de recapitular al completo el proceso patogénico de la EP descrito en la Teoría de Braak. Algunos modelos reproducen aspectos clínicos individuales o combinados, mientras que otros reproducen aspectos de la patogenia de la enfermedad. Como ejemplo tenemos diferentes modelos inducidos por neurotoxinas. ¹⁵

Las neurotoxinas más utilizadas en estos estudios son: 6-hidroxidopamina, MPTP y el pesticida rotenone. Cada modelo tiene sus ventajas y sus desventajas. Por

ejemplo, el rotenone reproduce la degeneración clásica de la sustancia negra de la EP, pero también produce la degeneración de estructuras del SNC no afectadas en esta enfermedad.¹⁵

3.9 ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS: FUTURAS TERAPIAS

Hasta la fecha no disponemos de un tratamiento curativo o preventivo, por lo que el objetivo del tratamiento de la EP es mantener al paciente con una función autónoma e independiente por el mayor tiempo posible. Para ello, se lleva a cabo un tratamiento que incluye farmacoterapia (terapia sustitutiva con L-dopa, agonistas dopaminérgicos, IMAO-B, inhibidores de la COMPT, amantadina, anticolinérgicos) neurocirugía estereotáxica funcional (estimulación cerebral profunda, para fluctuaciones motoras y distonias resistentes a fármacos) así como, terapia de apoyo, fisioterapia y medidas dietéticas.^{2-5,30}

En las últimas décadas se han llevado a cabo múltiples estudios experimentales con el fin de encontrar tratamientos preventivos, ralentizadores o curativos de la EP. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de ellos ha sido capaz de superar la fase clínica. Algunos motivos del fracaso son los siguientes³⁰:

- La etiología de la EP no está completamente definida. Todo parece apuntar hacia una enfermedad multicausal, en la que participan factores genéticos y ambientales.
- No existe un modelo animal perfecto, que sea ajuste al completo a la realidad y ayude en la investigación de futuras dianas. Por ejemplo, el modelo MPTP y el modelo de 6-hidroxidopamina son capaces de inducir la muerte selectiva de las neuronas dopaminérgicas in vivo y reflejar fielmente los cambios bioquímicos de los neurotransmisores. Sin embargo, lo hacen de forma aguda, a diferencia de lo que ocurre en la EP, y además, no generan agregados de α -sinucleína. Por el contrario, aquellos modelos en los que se les inyecta α -sinucleína transgénica a ratones, generan los cuerpos de inclusión de Lewy característicos de la enfermedad y reproducen las etapas definidas por Braak et al., pero apenas producen pérdida de neuronas dopaminérgicas.
- Principalmente se han tratado mecanismos de muerte celular como citotoxicidad, necrosis y apoptosis, disfunción mitocondrial y procesos inflamatorios. Estos objetivos probablemente representen etapas tardías de la enfermedad, y su

tratamiento no resulte en la preservación suficiente de las neuronas sanas y redes neuronales, o sólo rescate neuronas afectadas ligeramente. Un ejemplo del fracaso en este ámbito, sería el ensayo clínico de la coenzima Q10. La coenzima Q10 es una sustancia capaz de evitar la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial desencadenada por las neurotoxinas ambientales in vitro. Sin embargo, no obtuvo resultados clínicamente significativos in vivo.

- Atendiendo a la evolución de la enfermedad, para que los tratamientos protectores tengan éxito, deben aplicarse suficientemente temprano, probablemente en fases sin síntomas motores, en las poblaciones neuronales no dopaminérgicas, o incluso en las células de la glía, un tema que hasta ahora no se ha abordado.

Además para poder llevar a cabo los ensayos clínicos, se han tenido que establecer nuevos modelos preclínicos y buscar nuevos criterios para la fase prodrómica de la EP y EP clínica (previamente explicadas en la revisión) ³⁰.

3.9.1 Dianas terapéuticas

Dentro de las posibles dianas potencialmente modificadoras de la enfermedad, que están siendo estudiadas encontramos:

- Reducción de los niveles intracelulares y/o extracelulares de α -sinucleína, tanto inhibiendo su acumulación y agregación, como acelerando su depleción. La expresión reducida de α -sinucleína tiene muy poca repercusión fisiológica, y solo la pérdida absoluta de α -sinucleína, β -sinucleína y γ -sinucleína, tienen como consecuencia la reducción del volumen de sinapsis terminales. Por ello, son líneas terapéuticas seguras en un principio. ^{8,15}
- Empleo de compuestos reconocidos como factores protectores frente a la EP y que podrían ser utilizados como modificadores del curso de la enfermedad. Entre estos compuestos encontramos la cafeína, inosina y nicotina. ³⁰

3.9.1.1 Moduladores de la agregación de la α -sinucleína

-ANLE1-38B: Se trata de un modulador de oligómeros sintético, capaz de bloquear la formación de agregados de α -sinucleína patológicos tanto in vitro como en modelos de ratones in vivo. Gracias a la fuerte inhibición de la acumulación de α -sinucleína, bloquea la progresión de la enfermedad y la degeneración neuronal.

No produce toxicidad a dosis terapéuticas y tiene una buena biodisponibilidad oral y buena penetración de la barrera hematoencefálica. Este modulador de oligómeros parece un prometedor futuro tratamiento modulador de la EP.^{15,30,31}

- NPT200-11: Al igual que el ANLE138B, actúa reduciendo la agregación de la α -sinucleína. Los estudios in vitro y en modelos animales, también han sido satisfactorios. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y tiene una buena biodisponibilidad oral. En noviembre del 2015, comenzó un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego y controlado por placebo, con el objetivo de determinar la seguridad y tolerabilidad del mismo en sujetos sanos. Actualmente aún se encuentra en fase 1.^{30,31}

3.9.1.2 Inmunoterapia

Las estrategias inmunoterapéuticas activas o pasivas tienen como objetivo reducir el nivel de agregados de α -sinucleína tóxicos extracelulares y limitar así su propagación. La posible eficacia de estas estrategias radica en que la α -sinucleína liberada por las células, se encuentra en su forma libre, sin unión a otras proteínas, en la mayor parte de las ocasiones.^{7,30}

-Inmunoterapia activa: En el enfoque activo, se administran subcutáneamente vacunas compuestas por péptidos inmunógenos cortos que imitan el extremo C de la α -sinucleína. En el 2012, se inició la fase 1 del ensayo clínico de la AFFITOPE PDO1A, en el que se probaron 2 dosis diferentes de la vacuna durante un periodo de 12 meses, en pacientes con PD en estadio de Hoehn y Yahr I-III. El 50% de los pacientes desarrollaron anticuerpos en suero y fue bien tolerada. En el 2014, se inició la fase 1 del ensayo clínico de la AFFITOPE PD03, en el que se probaron también 2 dosis diferentes de la vacuna, pero esta vez en pacientes con EP temprana, obteniéndose también resultados satisfactorios.^{30,31}

-Inmunoterapia pasiva: Varias compañías buscan activamente esta estrategia en la actualidad. El anticuerpo monoclonal contra la α -sinucleína, PRX002, superó en Noviembre de 2016 la fase 1b en pacientes sanos. Solo se anunciaron efectos secundarios (no formalmente publicados) en <10% de las personas y no se observaron reacciones adversas graves. El anticuerpo condujo a una disminución rápida, dosis dependiente, de los niveles de α -sinucleína en suero. En 2017 ha iniciado el estudio de fase 2 en pacientes diagnosticados de EP.^{30,31}

3.9.1.3 Cafeína^{30,31}

La cafeína parece tener efecto sobre la agregación de α -sinucleína y tener influencia sobre los procesos inflamatorios del intestino.

Un estudio aleatorizado controlado por medio de placebo que valoró el efecto de la cafeína (200-400 mg/día/durante 6 sem) en la sintomatología de la EP, observó una mejoría de los síntomas motores en los paciente que consumieron café, frente a los que se les administró placebo.

A raíz de este estudio, en el 2014 se inició otro estudio a largo plazo que actualmente se encuentra en fase 3, y que tiene como objetivo valorar el efecto de la cafeína en la sintomatología motora y no motora a corto y largo plazo, y su potencial modificador de la enfermedad. El estudio se está realizando en pacientes con diagnóstico de EP entre los 3 meses y 8 años previos al inicio del estudio y con un estadio de Hoehn y Yahr del I-III.^{30,31}

3.9.1.4 Inosina^{30,31}

La inosina es un precursor del urato y su aplicación oral conduce al aumento de los niveles de urato sérico. El urato posee propiedades antioxidantes in vitro. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra de la pars compacta, pueden protegerse frente a la toxicidad de la 6-OHDA gracias a niveles elevados de urato. De manera que, los niveles altos de urato sérico están asociados con un menor riesgo de desarrollar EP. Además, los pacientes con EP temprana, con un mayor nivel de urato en plasma, presentan una progresión más lenta de la enfermedad.

En base a lo previamente comentado, en junio del 2016 comenzó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, denominado SURE-PD, que actualmente se encuentra en fase 3. Se está realizando en pacientes con diagnóstico de EP temprana durante los 3 últimos años previos al inicio del estudio. El objetivo de este estudio, es determinar si niveles moderadamente elevados de urato sérico ($\leq 5,7$ mg / dL a 7,1-8,0 mg / dL), obtenidos gracias a la toma oral de inosina durante 2 años, es capaz de ralentizar y/o disminuir la clínica durante los primeros meses tras el diagnóstico de PD.^{30,31}

3.9.1.5 Nicotina^{30,31}

Numerosos estudios de las últimas décadas, han demostrado una relación inversa entre el consumo de tabaco y la susceptibilidad de parecer EP. Incluso se ha demostrado una relación dosis dependiente, entre la cantidad de cigarrillos consumidos y un menor riesgo de EP.

La nicotina parece estimular la liberación de dopamina; regular positivamente las proteínas anti-apoptóticas, que pueden prevenir o ralentizar la neurodegeneración; inducir enzimas de la familia citocromo P450 que pueden desintoxicar neurotoxinas; y proteger frente la degeneración nigroestriatal. Por otra parte, se ha visto que los agonistas de receptores de la α -7-nicotina son capaces de reducir la pérdida de neuronas dopaminérgicas y los parámetros de inflamación en el mensencéfalo, en ratones expuestos a MPTP. La nicotina también es capaz de prevenir la agregación de la α -sinucleína de tipo salvaje y la α -sinucleína A53T en tubos de ensayo a nivel de laboratorio y reducir la muerte celular de neuronas dopaminérgicas en cultivo, inducida por sobreexpresión de estas proteínas.

Basado en la evidencia descrita anteriormente, en marzo del 2012, se inició el estudio NIC-PD en Alemania y EE.UU, en pacientes diagnosticados de EP temprana, a lo largo de los 18 meses previos, sin necesidad de tratamiento por medio de L-dopa o agonistas dopaminérgicos prevista en 1 año y una puntuación en la escala de Hoehn y Yahr ≤ 2 . Se trata de un ensayo multicéntrico aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, que investiga el posible efecto modificador de la enfermedad de la nicotina, por medio del tratamiento con parches transdérmicos de nicotina. El cambio en la progresión se valora según la puntuación obtenida por medio de la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Actualmente se encuentra en fase 2 y los primeros resultados se esperan para el 2017.^{30,31}

4. DISCUSION

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa, tras la enfermedad de Alzheimer y se prevé que su incidencia vaya en aumento en los próximos años. Sin embargo, todavía no se ha encontrado ningún tratamiento curativo ni preventivo de la misma.

La fisiopatogenia de la EP no se conoce con detalle aunque en la última década se han conseguido grandes avances en éste área, lo que ha permitido avanzar en la búsqueda de tratamientos potencialmente curativos y en su prevención. Dentro de estos avances, uno de los más importantes ha sido el descubrimiento de la dinámica de la proteína α -sinucleína como posible base de la patogenia (neurotoxicidad) y propagación de la enfermedad, siguiendo una difusión similar a la descrita en los priones: trans-sináptica, célula a célula. La α -sinucleína, se observa de forma fisiológica en el citoplasma de las neuronas y algunas células hematológicas, y se transforma en una proteína anómala tras sufrir cambios en su estructura: fosforilaciones y nitraciones, formación de oligómeros ricos en cadenas alfa, láminas beta, formación de fibrillas y cuerpos de Lewy. Los mecanismos implicados en el paso a su forma patológica, parecen estar relacionados con un doble origen.

Por una parte, gracias al estudio de las formas familiares de la EP, se ha visto como la genética puede tener un papel importante y como, incluso en pacientes con formas idiopáticas, se observan alteraciones genéticas que podrían en riesgo de padecer la enfermedad. Por otra parte, gracias al descubrimiento de la presencia de la α -sinucleína no solo a nivel del SNC, sino también a nivel del sistema nervioso autónomo enteral y bulbo olfatorio, se desarrolló la teoría de que estas áreas periféricas, podrían actuar como posibles puertas de entrada a ciertos factores ambientales implicados en el inicio del desarrollo de la EP. Dentro de estos factores ambientales, encontramos ciertos plaguicidas como el paraquat y rotenone o ciertas drogas como la MPTP. Al igual que se han identificado factores ambientales promotores de la EP, se han reconocido otros factores ambientales que podrían ser protectores de la enfermedad como el tabaco (nicotina) o el café (cafeína).

En 2003, Heiko Braak desarrollo una teoría que enlaza de manera consistente todo lo mencionado previamente, y describe la progresión de la enfermedad dividiéndola en diferentes estadios; que están en relación con la propagación y presencia de los agregados de la α -sinucleína en las distintas áreas, y su correlación clínica. De esta forma, se establecen 6 estadios: los primeros tres estadios corresponderían a la fase preclínica de la enfermedad; correspondiendo el estadio 1 a la presencia de agregados de α -sinucleína a nivel de las fibras pre y post ganglionares simpáticas y parasimpáticas del sistema nerviosos entérico, conectadas a su vez al núcleo dorsal del nervio vago, y a nivel del bulbo olfatorio y ciertas áreas del dolor, a nivel de la

médula espinal. La teoría propone como punto de inflexión el paso del estadio 3 al 4, en el que se observa ya la neurodegeneración de las neuronas de la pars compacta de la sustancia negra. Este punto de inflexión, correspondería a un punto de no retorno, a partir del cual no habría posibilidad de ponerle freno a la neurodegeneración, ni obviamente recuperar el daño producido. En los últimos dos estadios (5 y 6) de la enfermedad, los agregados pueden verse distribuidos en áreas más primarias a nivel del neocortex temporal y áreas de asociación sensoriales premotoras y motoras de la corteza prefrontal.

A pesar de que esta teoría no haya podido ser generalizada en todos los pacientes con EP y no se haya encontrado ningún modelo animal que consiga reproducirla en su totalidad, hasta ahora es la que mejor se ajusta y explica la patogenia de la EP. La teoría de Braak ha supuesto toda una revolución y se han abierto muchas nuevas vías de investigación a nivel de posibles nuevos métodos diagnósticos más precisos y precoces, y sobre todos nuevos tratamientos preventivos y curativos.

Entre los futuros métodos diagnósticos, encontramos el empleo de biomarcadores, como la presencia de oligómeros patológicos de α -sinucleína a nivel del LCR. Entre los posibles terapias en estudio, y por las que están luchando las empresas farmacéuticas por ser las primeras en conseguir resultados positivos, son las terapias basadas en la inmunoterapia, que tiene como objetivo frenar la progresión de la enfermedad impidiendo la expansión de la α -sinucleína en el SNC: anticuerpos monoclonales frente a la α -sinucleína (inmunidad pasiva) o vacunas formadas por péptidos inmunógenos similares a los extremos carboxilados de la α -sinucleína (inmunidad activa). Otras líneas de tratamiento que también se encuentran muy en boga, son las dirigidas a disminuir los niveles de α -sinucleína, como es el caso de los moduladores de su agregación ANLE1-38B y NPT200-11. Por último, se están realizando estudios de terapias preventivas que se valen del descubrimiento de factores ambientales protectores, como son la nicotina, inosina y la cafeína.

5. CONCLUSIONES

Gracias a los avances realizados en la última década cada vez estamos más cerca de encontrar una terapia que ponga freno o que incluso prevenga la Enfermedad de

Parkinson; enfermedad cada vez más incidente y que produce tanto sufrimiento no solo al que la parece, sino a todos las personas que rodean al paciente.

La teoría de Braak, a pesar de no ser generalizable al completo, es la que mejor se ajusta y explica la enfermedad, y probablemente sea la base sobre la cual se consiga la teoría definitiva.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Ascherio, A. and Schwarzschild, M. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* [internet]. Nov 2016 [Citado 10 Nov 2016];15(12):1257-1272.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751556>.
2. Samii, A., Nutt, J. and Ransom, B. (2017). Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [internet]. 2004 [Citado 15 Dic 2016]; 363: 1783-93.
Disponible en: <https://www.thelancet.com/neurology>.
3. Bradley, Walter G et al. Trastornos del movimiento. En: Harcourt Brace De España Sa, editores. *Neurología Clínica*. 5º ed. Barcelona: Elseiver; 2010.p. 2095-116.
4. García de la Fuente, A and J.J. Zarranz. Enfermedades caracterizadas por movimientos anormales: enfermedades extrapiramidales o de los ganglios de la base. *Neurología (I)*. 4º ed. Madrid: IDEPSA, 2008.p. 471-502.
5. Adams R, Victor M, Ropper A. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. *Principios de Neurología*. 6º ed. México D.F.: Mac Graw-Hill Interamericana; 2009.p. 1033-51.
6. Schneider SA, Obeso JA. Clinical and pathological features of Parkinson's disease. *Curr Top Behav Neurosci*. [internet]. [Citado 15 Dic 2016];22:205-20.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24850081>
7. Goedert, M., Masuda-Suzukake, M. and Falcon, B. (2016). Like prions: the propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *BRAIN* [internet]. Feb 2017 [Citado 15 Dic 2016];140(2):266-278.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27658420>
8. Volta, M., Milnerwood, A. and Farrer, M. Insights from late-onset familial parkinsonism on the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [internet]. 2015 [citado 10 Nov 2016];14(10):1054-1064.
Disponible en: <https://www.thelancet.com/neurology>.

9. Postuma, R., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. and Oertel, W. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* [internet]. 2015 [Citado 28 Dic 2016];30(12):1591-1601.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474316>.
10. Berg, D., Postuma, R., Adler, C., Bloem, B., Chan, P. and Dubois, B. et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* [internet]. 2015 [Citado 28 Dic 2016];30(12):1600-1611.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474317>.
11. Parnetti, L., Cicognola, C., Eusebi, P. and Chiasserini, D. (2016). Value of cerebrospinal fluid α -synuclein species as biomarker in Parkinson's diagnosis and prognosis. *Biomark. Med* [internet]. 2016 [Citado 15 Dic 2016];10(1):35-49.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26643452>
12. Simonsen, A., Kuiperij, B., El-Agnaf, O., Engelborghs, S., Herukka, S. and Parnetti, L. The utility of α -synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med* [internet]. 2016 [Citado 15 Dic 2016];10(1):19-34.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314196>
13. Postuma, R. and Berg, D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* [internet]. 2016 [Citado 28 Dic 2016];12(11):622-634.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27786242>
14. Kalia, L. and Lang, A. Parkinson disease in: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat Rev Neurol* [internet]. 2016 [Citado 21 Nov 2016];12(2):65-66.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26782330>.
15. Klingelhofer, L. and Reichmann, H. Pathogenesis of Parkinson disease—the gut–brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol* [internet]. 2015 [citado 21 Nov 2016];11(11):375-381.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503923>.
16. Dehay, B., Bourdenx, M., Gorry, P., Przedborski, S., Vila, M. and Hunot, S. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol* [internet]. Ago 2015 [Citado 10 Nov 2016];14(8):855-866.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050140>.

17. Kalia, L. and Kalia, S. α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* [internet]. 2015 [citado 15 Dic 2016];28(4):375-381.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110807>.
18. Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H. and Del Tredici, K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. [internet]. 2004 [Citado 28 Dic 2016];318(1):121-134.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15338272>.
19. Abeliovich, A. and Gitler, A. Defects in trafficking bridge Parkinson's disease pathology and genetics. *Nat Rev Neurol* [internet]. 2016 [Citado 15 Dic 2016];539(7628):207-216.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/27830778/>.
20. Doty, R. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* [internet]. 2012 [Citado 15 Dic 2016];8(6):329-339.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584158>.
21. Braak, H., Bohl, J., Müller, C., Rüb, U., de Vos, R. and Del Tredici, K. et. al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov. Disord*. [internet]. 2006 [Citado 28 Dic. 2016];21(12):2042-2051.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17078043>.
22. Braak, H., Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R., Jansen Steur, E. and Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* [internet]. 2003 [Citado 28 Dic 2016];24(2):197-211.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12498954>
23. McCann, H., Cartwright, H. and Halliday, G. Neuropathology of α -synuclein propagation and braak hypothesis. *Mov. Disord* [internet]. Feb 2016 [Citado 15 Dic 2016];31(2):152-160.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26340605>.
24. Rizek, P., Kumar, N. and Jog, M. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ* [internet]. Nov 2016 [Citado 28 Dic 2016];188(16):1157-1165.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221269>.

25. Chaudhuri, K. and Sauerbier, A. Parkinson disease: Unravelling the nonmotor mysteries of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* [internet]. 2015 [Citado 21 Nov 2016];12(1):10-11.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714657>
26. Ingelsson, M. (2016). Alpha-Synuclein Oligomers—Neurotoxic Molecules in Parkinson's Disease and Other Lewy Body Disorders. *Front Neurosci* [internet]. 2016 [Citado 15 Dic 2016];10:408
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27656123>.
27. Braak, H., Sastre, M., Bohl, J., de Vos, R. and Del Tredici, K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.* [internet]. Abr 2007 [Citado 28 Dic 2016];113(4):421-429.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17294202>.
28. Braak, H., de Vos, R., Bohl, J. and Del Tredici, K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* [internet]. 2006 [Citado 28 Dic 2016];396(1):67-72.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644666/>.
29. Braak, H. and Del Tredici, K. Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp Neurol*, [internet]. Jul 2008 [Citado 15 Abr 2008];212(1):226-229.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501351>.
30. Oertel, W. and Schulz, J. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J. Neurochem* [intenet]. Oct 2016 [Citado 30 Ago 2016];139:325-337.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577098>.
31. Clinicaltrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000[actualizado En 2015; citado 2 Feb 2017].
Disponibile en: <https://clinicaltrials>.