

# ESPECIAL

---



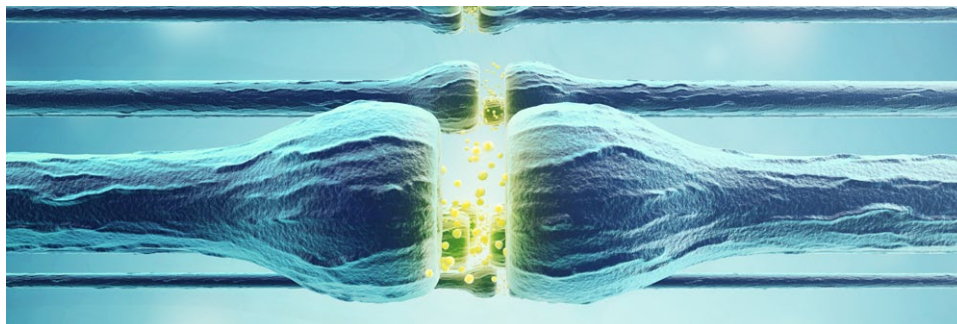
# Párkinson

SCIENTIFIC  
AMERICAN™

INVESTIGACIÓN  
Y CIENCIA

# ESPECIAL Párkinson

## CONTENIDO



Una selección de nuestros mejores artículos sobre las causas de la **enfermedad de Parkinson** y sus posibles **tratamientos**.

### **Enfermedad de Parkinson**

Konrad Schmidt y Wolfgang Oertel  
*Mente y Cerebro*, mayo/junio 2006

### **Bases moleculares de la enfermedad de Parkinson**

Emilio Fernández Espejo  
*Mente y Cerebro*, enero/febrero 2007

### **El principio de los priones**

Simon Makin  
*Mente y Cerebro*, mayo/junio 2017

### **Nueva perspectiva para la enfermedad de Parkinson**

Andrés M. Lozano y Suneil K. Kalia  
*Investigación y Ciencia*, septiembre 2005

### **Modelo informático para conocer el párkinson**

Gunnar Grah y Arvind Kumar  
*Mente y Cerebro*, marzo/abril 2015

### **La cara oculta de la enfermedad de Parkinson**

Ted L. Rothstein y C. Warren Olanow  
*Mente y Cerebro*, enero/febrero 2010

### **Temblor esencial y párkinson: ¿patologías distintas?**

Andrés Labiano Fontcuberta y Julián Benito León  
*Mente y Cerebro*, mayo/junio 2012

### **Marcapasos para el cerebro**

Morten L. Kringelbach y Tipu Z. Asís  
*Mente y Cerebro*, mayo/junio 2010

### **Nuevas claves sobre la estimulación cerebral profunda en el párkinson**

Michael Eisenstein  
*Mente y Cerebro*, marzo/abril 2017

### **Ritmo para recuperar la marcha**

Simone Dalla Bella y Barbara Tillmann  
*Mente y Cerebro*, mayo/junio 2015

**INCLUYE EL ARTÍCULO:**

### **La música también ayuda a demorar los efectos del alzhéimer**

Mónica de Castro y Melissa Mercadal Brotons

#### EDITA

Prensa Científica, S.A.  
Muntaner, 339 pral. 1ª, 08021 Barcelona (España)  
precisa@investigacionyciencia.es  
www.investigacionyciencia.es

Copyright © Prensa Científica, S.A. y Scientific American, una división de Nature America, Inc.

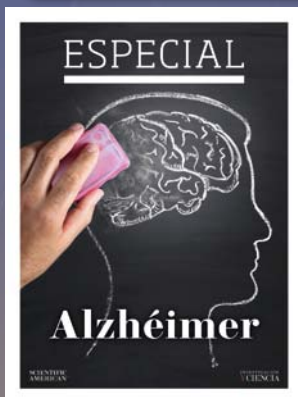
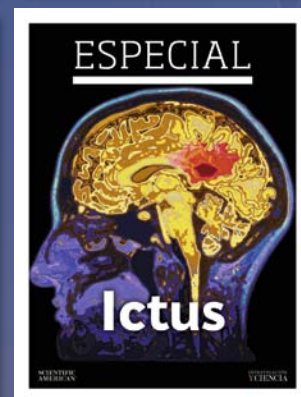
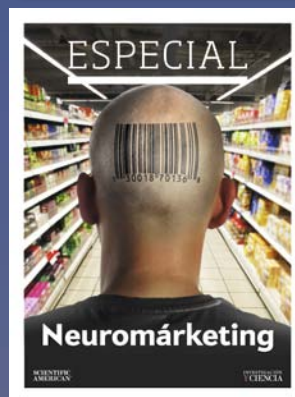
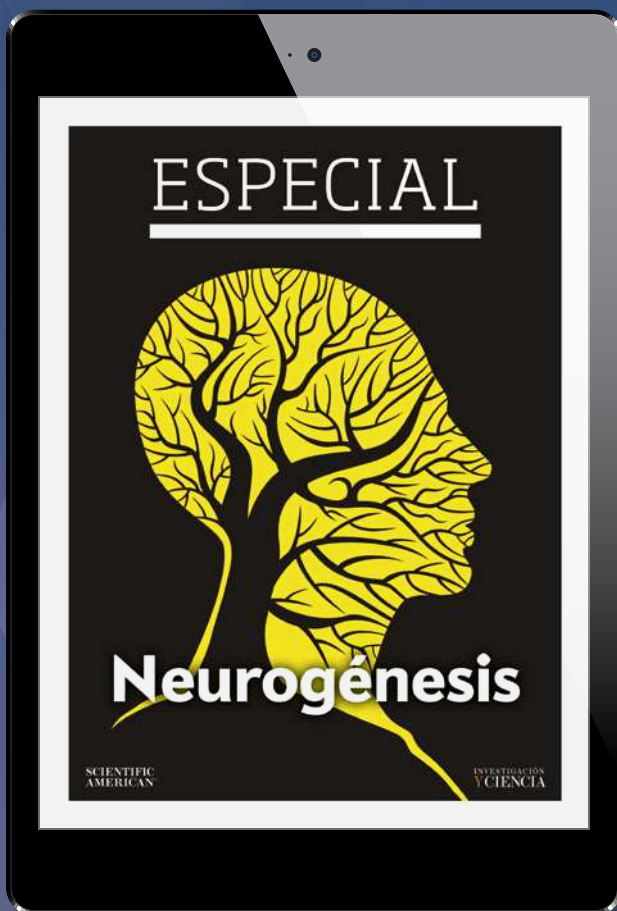
ESPECIAL n.º 28 ISSN: 2385-5657

En portada: iStock / Highwaystarz-Photography | Imagen superior: iStock / Rost-9D

# ESPECIAL

## MONOGRÁFICOS DIGITALES

Descubre los monográficos digitales que reúnen nuestros mejores artículos (en pdf) sobre temas de actualidad



[www.investigacionyciencia.es/revistas/especial](http://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial)



Prensa Científica, S.A.



# Enfermedad de Parkinson

Aunque todavía incurable la enfermedad de Parkinson, se intenta mitigar los síntomas de esa “parálisis agitante” a través de la terapia génica, el trasplante celular y los marcapasos cerebrales

Konrad Schmidt y Wolfgang Oertel

**A**tlanta, 19 de julio de 1996. Cassius Clay enciende la llama olímpica, ceremonia que abre los XXVI Juegos Olímpicos. Pero la mano del excampeón mundial de boxeo tiembla. El mundo se convierte en testigo de un mal que padecieron también Juan Pablo II, Mao Tse-tung, Adolf Hitler y muchos otros.

Hablamos de una enfermedad, cuyos síntomas describió James Parkinson (1755-1824) en el año 1817. Como los pacientes temblaban de forma llamativa, este médico y farmacéutico inglés bautizó el mal como “shaking palsy”, es decir, parálisis agitante. Una atribución errónea, pues ni la enfermedad de Parkinson representa una parálisis ni siempre se acompaña de agitación. Sus síntomas cardinales se caracterizan por una lentitud general y progresiva de los movimientos. Parkinson desconocía las causas de la enfermedad y recomendaba sangrías y escarificaciones.

Este mal, si se diagnostica a tiempo, se controla bastante bien con medicamentos en sus fases iniciales. Las molestias se pueden mitigar durante un período de 8 o 15 años con un tratamiento óptimo; las esperanzas de vida de los afectados no se apartan apenas de la normalidad. Sin embargo, en muchos casos la enfermedad no se reconoce de inmediato porque empieza con síntomas inespecíficos: las contracturas unilaterales de los hombros y de los miembros superiores explican que estas personas acudan antes al ortopedista que al neurólogo. En fases previas a las manifestaciones motoras se perciben síntomas de cansancio, depresión o brotes repentinos de sudor.

## Diagnóstico implacable

Con frecuencia, pasa bastante tiempo, entre 9 y 12 años, hasta que la enfermedad se manifiesta con toda su fuerza. Los pacientes hablan de dificultades progresivas para las tareas manuales finas, como la costura. La escritura se va tornando cada vez más pequeña e ilegible. Por último, los escollos afectan incluso a las actividades cotidianas: cepillado dental, peinado, atado de los cordones o abotonamiento de la chaqueta. Estos pacientes precisan, a la larga, la ayuda de otras personas y su calidad de vida merma considerablemente. Los demás no entienden las consecuencias que este diagnóstico implacable tiene para la persona afectada.

A las dificultades motoras se suman los problemas psíquicos: el enlentecimiento motor corre de la mano de una lentificación de los procesos psíquicos. Los pensamientos fluyen de manera perezosa y el habla se arrastra y languidece. Uno de cada dos pacientes con enfermedad de Parkinson sufre depresión o trastornos de angustia; uno de cada tres presenta, además, signos de demencia.

Después de la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente del mundo occidental: en todo el mundo existen cerca de 4 millones de personas afectadas. Por citar el país de los autores, en Alemania viven alrededor de 200.000 enfermos de Parkinson y la cifra se eleva cada año entre 10.000 y 15.000. Aunque algunos pacientes apenas han cumplido los 30 o 40 años, se trata de una enfermedad propia del envejecimiento que afecta fundamentalmente a los varones.

Aproximadamente el 1 % de las personas mayores de 60 años padece este mal

y cada decenio se añade otro punto porcentual más. Al aumentar las esperanzas de vida y disminuir la tasa de natalidad, en el futuro habrá cada vez más enfermos de Parkinson. Los niños que nacen hoy vivirán, por término medio, cerca de 90 años y aproximadamente el 7,5 % de ellos enfermará de este mal. De ahí la premura por descubrir la etiología y fomentar el desarrollo de tratamientos eficaces. A pesar de los considerables avances efectuados en los últimos años, las causas de esta enfermedad siguen envueltas en el misterio.

Desde los años sesenta del siglo pasado se sabe que las neuronas del mesencéfalo se destruyen en el transcurso de la enfermedad. El daño se da, sobre todo, en los ganglios basales, situados debajo del cerebro, que controlan la ejecución automática de los movimientos aprendidos: si resbalamos tras pisar una piel de plátano, el movimiento inmediato de compensación del equilibrio —dirigido involuntariamente por los ganglios basales— nos evita la caída. Sin embargo, si quisiésemos controlar todo con el cerebro, la elaboración resultaría mucho más laboriosa y nos habríamos dado de bruces.

La sustancia negra, uno de los ganglios basales, debe su nombre al elevado contenido en melanina. Sus neuronas, sumamente especializadas que apenas representan el 1 % del volumen cerebral, producen dopamina, uno de los principales mensajeros del cerebro. Este neurotransmisor se ocupa sobre

**1. POCO TEMPLE.** El temblor de las manos es uno de los síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson.



todo de facilitar la coordinación de los movimientos del cuerpo. A veces, mitiga y otras activa las señales de las siguientes estaciones de relé, como el cuerpo estriado, que transmiten los impulsos al cerebro. En la enfermedad de Parkinson, cada año se destruyen entre 20.000 y 25.000 de estas neuronas dopaminérgicas.

Si falta la dopamina, deja de funcionar correctamente la transmisión de los impulsos por el mesencéfalo. El paciente se nota rígido, controla los movimientos con enorme esfuerzo y camina a duras penas. Cuando necesita pasar por lugares estrechos, bajo el arco de una puerta por ejemplo, se queda súbitamente parado o “congelado”, que es como los clínicos designan este temido fenómeno.

### Comandante invisible

El tálamo, una estación central del diencéfalo, recibe también las órdenes de la dopamina. En el estado de salud se advierte un caos aparente pues las neuronas descargan de forma errática y salvaje. Sin embargo, si disminuyen los valores de dopamina, las neuronas reaccionan de la manera correcta: sincronizan su actividad y descargan a su tiempo, como si obedecieran a una orden. De inmediato, los dedos, las manos o las piernas empiezan a temblar. Los médicos descubrieron este fenómeno después de extirpar involuntariamente a un paciente un fragmento del tálamo: al concluir la operación, el temblor en reposo había desaparecido.

No suele acotarse la causa real que desencadena la pérdida neuronal. Muy pocas veces se descubre una inflamación meníngea o un tumor que comprime la sustancia negra. Este número reducido de casos se diagnostica con facilidad con el simple recurso a la tomografía

computarizada o la resonancia magnética. Pero las imágenes cerebrales de los pacientes con la enfermedad habitual de Parkinson no suelen revelar ninguna anomalía. Otro caso excepcional es la enfermedad de los boxeadores, como Muhammad Ali, cuyo cerebro se ha visto expuesto a sacudidas frecuentes. Los tóxicos ambientales (plaguicidas y metales pesados) representan, a buen seguro, factores de riesgo.

De un 5% a un 10% de los pacientes presenta un defecto génico, en cuyo caso el mal suele empezar a manifestarse precozmente. Cuando existe algún pariente próximo afectado, el riesgo se duplica. Hasta la fecha, se han identificado nueve lugares génicos que podrían facilitar a la aparición del mal de Parkinson. Como mínimo, cuatro de estos factores hereditarios contribuyen al recambio intracelular de proteínas. Por eso, muchos neurólogos piensan que la enfermedad se debe a una saturación de las neuronas por sus propias proteínas. Cuando las proteínas dejan de degradarse y metabolizarse correctamente, la célula se asfixia en sus propios productos metabólicos. Otro gen regula el recambio energético de las mitocondrias. Si desfallecen estas centrales “de energía celular”, sucumben todos los procesos de producción y, en consecuencia, también la síntesis de dopamina.

El descubrimiento de las anomalías genéticas ha modificado la idea que se tenía de esta enfermedad. Por un lado, se sabe que la enfermedad de Parkinson no obedece a una sola causa y, por otro, se abren nuevas vías diagnósticas. Este es el motivo por el que los investigadores de la Red Nacional para el Estudio del Genoma esperan encontrar pronto una prueba génica.

Se habla ya también de tratamientos basados en la manipulación genética, pero no se ha superado todavía la provisionalidad de un estadio experimental. Está prevista la introducción de genes en el mesencéfalo de los pacientes, mediada por virus. Los genes deberían activar enzimas que liberan o transportan la dopamina. Los primeros experimentos con animales resultan sumamente alentadores y se confía en descubrir un camino para aliviar con más eficacia los síntomas de la enfermedad.

### Freno de la muerte neuronal

La terapia génica gira también alrededor del factor de crecimiento GDNF (*Glial Cell Neurotrophic Factor*), una proteína esencial para la supervivencia de las neuronas. Esta molécula activa la regeneración celular y frena la destrucción de nuevas neuronas entre los monos. Stephen Gill y sus colaboradores la administraron a ciertos pacientes, en el año 2002, en el Hospital Frenchay de Bristol. Aplicaron directamente el GDNF sobre el cuerpo estriado de cinco enfermos graves de Parkinson. Los síntomas remitieron; se redujo la síntesis de dopamina. Los médicos descubrieron incluso fibras nerviosas recién formadas en uno de los pacientes que, entretanto, había fallecido. No obstante, muchos científicos muestran reservas en cuanto a las perspectivas de la terapia génica. Las experiencias son mínimas para poder evaluar su eficacia y riesgos.

De momento, pues, se sigue optando por el tratamiento medicamentoso, aun cuando ninguno de los fármacos clásicos cure la enfermedad desde un punto de vista etiológico. El tratamiento de los síntomas ha mejorado extraordinariamente en los últimos 30 años. El desarrollo de la L-dopa, precursor de la dopamina, que se convierte dentro del cerebro en dopamina, supuso un hito. A diferencia de la dopamina pura, la L-dopa atraviesa la barrera hematoencefálica, un revestimiento casi impermeable de los vasos sanguíneos que impide la entrada de sustancias nocivas en un órgano tan sensible. Por eso, la L-dopa se administra en comprimidos.

Los resultados iniciales del tratamiento con L-dopa son espectaculares: el medicamento devuelve al paciente su movilidad y le permite regresar a una vida activa. Sin embargo, pasados unos años, cuesta cada vez más calcular la dosis óptima de L-dopa, ya que los receptores de dopamina de las neuronas del cuerpo estriado correspondientes se tornan muy sensibles

## Resumen / La lucha contra la parálisis agitante

- La enfermedad de Parkinson sigue siendo una enfermedad incurable del sistema nervioso central que afecta sobre todo a la motricidad. En el mundo hay cerca de 4 millones de personas afectadas.
- La enfermedad de Parkinson se desencadena por la destrucción de las neuronas mesencefálicas productoras de dopamina. La pérdida de este importante neurotransmisor da lugar a los síntomas característicos: retraso motor, temblor en las manos, rostro inexpresivo y una marcha inclinada, con pasos cortos.
- Se desconoce la causa de la destrucción celular. No obstante, los síntomas se pueden, como mínimo, aliviar con medicamentos como la L-dopa o los agonistas dopaminérgicos.
- A través de la terapia génica, el trasplante de células o los marcapasos cerebrales se pretende combatir los trastornos motores y frenar la evolución de la enfermedad.

**2. LETRA APENAS LEGIBLE.** Las actividades cotidianas, como la escritura, se convierten en una tortura para los enfermos de Parkinson.

con la progresión de la enfermedad. Son pocas las neuronas dopaminérgicas disponibles para compensar las oscilaciones de la dopamina. Si se sobredosifica la L-dopa, surgen discinesias, vale decir, movimientos exagerados e incontrolables. Si se infradosifica, ocurre un bloqueo total. Muchos pacientes consideran que estas oscilaciones entre las denominadas fases “on” (de actividad) y “off” (de inactividad) resultan todavía más molestas que los síntomas originales.

El grupo terapéutico de los agonistas dopaminérgicos constituye una alternativa; estos fármacos imitan la función de la dopamina. Alemania cuenta con la mayor gama de principios activos del mundo: bromocriptina, cabergolina,  $\alpha$ -dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol y ropirinol, por ejemplo. Aunque no resulten tan eficaces como la L-dopa al principio, a la larga resultan útiles: se dosifican con más facilidad y las discinesias se controlan mejor. Con todo, no se hallan exentos de efectos secundarios: náuseas, vómitos e incluso alucinaciones. Muchas veces, lo mejor es combinar la L-dopa con estos preparados para obtener las ventajas de ambos principios activos. Los pacientes de menor edad sólo deberían recibir L-dopa si los agonistas dopaminérgicos no actúan con intensidad suficiente o resultan intolerables. Idea ésta defendida por Carla Eggert, coordinadora de la red de competencia de Parkinson de conformidad con las nuevas directrices para el tratamiento del mal.

Si la enfermedad está muy avanzada, la movilidad de los pacientes dependerá sólo de las cifras del principio activo contenido en el medicamento. Sin embargo, estos valores pueden variar mucho con la ingestión oral. La dosis de L-dopa de los monos se puede regular de forma adecuada y eficiente aplicando directamente en el cerebro la enzima dopa-descarboxilasa que transforma la L-dopa en dopamina. No obstante, se dispone de otros sistemas más simples, como los parches transdérmicos, que liberan constantemente el agonista dopaminérgico rotigotina y que aportan una cantidad uniforme del principio activo. En los próximos años se espera una ampliación de este mercado.



GINA CORNY