



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL
TRATAMIENTO DEL PARKINSON**

Autor: Claudia Arancón Pardo

Tutor: Elena Gonzalez Burgos

Convocatoria: Junio 2019

INDICE

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
1.1 GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA.....	2
1.2 ETIOLOGÍA	3
1.3 PATOGENIA.....	4
1.4 SINTOMATOLOGÍA.....	6
1.5 DIAGNÓSTICO.....	7
1.6 TRATAMIENTO ACTUAL.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
4.1 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO EMERGENTE.....	10
4.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EMERGENTE.....	12
4.3 INMUNOTERAPIA EXPERIMENTAL.....	14
4.4 TERAPIA GÉNICA EXPERIMENTAL.....	15
4.5 TERAPIA CELULAR EXPWERIMENTAL.....	16
5. CONCLUSIONES.....	17
6. BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo; afecta al 1-2% de la población española mayor de 60 años. Se trata de un trastorno motor caracterizado principalmente por la aparición de agregados intracelulares de alfa-sinucleína y la deficiencia de dopamina como consecuencia de una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Como consecuencia, se producen síntomas motores como bradicinesia, rigidez y temblor en reposo y, no motores (depresión, ansiedad, dolor o deterioro cognitivo, entre otros). Aunque en la actualidad no se dispone de ningún tratamiento capaz de frenar o corregir el proceso patológico de la enfermedad, existe un arsenal terapéutico extenso y eficaz para el control sintomático. Sin embargo, estas terapias basadas en compensar la pérdida de dopamina tienen sus limitaciones en cuanto a efectos adversos y falta de eficacia a largo plazo. Una mayor comprensión de la enfermedad ha permitido el desarrollo en las últimas décadas de nuevas terapias sintomáticas y fármacos potenciales que modifican la enfermedad (todavía en fase de estudio). Este trabajo permite un mayor conocimiento de la fisiopatología a nivel molecular de la enfermedad del Parkinson para así entender el funcionamiento de los nuevos abordajes farmacológicos, tanto sintomáticos (Istradefilina) como inmunoterapia; así como de los no farmacológicos, entre los que se incluye la terapia génica, los factores neurotróficos, las terapias celulares y la modulación de los circuitos neuronales con la Estimulación Cerebral Profunda. Se proporciona además un resumen de estos abordajes en modelos animales que han logrado ser testados en ensayos clínicos en humanos, muchos de ellos con resultados prometedores.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, alfa-sinucleína, nuevas terapias.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1 Generalidades y epidemiología

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico que cursa con una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en el Sistema Nervioso Central (SNC), concretamente en la sustancia negra. Como consecuencia aparece la triada motora característica de la enfermedad: temblor en reposo, lentitud de movimientos y rigidez. Asimismo, también se ven afectadas neuronas colinérgicas, catecolinérgicas y serotoninérgicas, responsables de los múltiples síntomas no motores de la EP como apatía, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, entre otros^{1,2}.

Fue descrita por primera vez en 1817 por el cirujano británico James Parkinson bajo el nombre de “parálisis agitante” en su monografía *An essay on the shaking palsy*. No fue hasta 1872 con el neurólogo francés Jean-Martin Charcot cuando se empezó a usar el término “Enfermedad de Parkinson”, ya que éste rechazó su designación previa tras observar que los pacientes con EP no necesariamente tenían que presentar temblor^{3,4}.

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la demencia tipo Alzheimer y afecta a unos 6,3 millones de personas en el mundo. La prevalencia de la EP en España es similar al resto de los países europeos y se cree que en la población general ronda el 0,3%, llegando al 2-3% en mayores de 65 años¹. Se estima que en España hay en torno a 150.000 pacientes con esta enfermedad. La incidencia se incrementa significativamente con la edad; por ello, dado el envejecimiento de la población, se espera que esta cifra se duplique para 2030^{5,2}.

La mayor parte de los estudios epidemiológicos han revelado que la incidencia de la EP es 1.5 veces mayor en hombres que en mujeres⁶. Esta diferencia podría explicarse por un posible

efecto neuroprotector de los estrógenos en mujeres, una mayor frecuencia de exposiciones ocupacionales en hombres y factores genéticos ligados al cromosoma X².

Esta enfermedad, supone un gran impacto en la calidad del paciente, además de un coste económico muy importante para el país. Múltiples estudios han evaluado el impacto socioeconómico de la EP, tanto por el gasto sanitario, como por la reducción de la productividad laboral y la disminución de la calidad de vida relacionada con la patología. Los costes se evaluaron integrando tanto los costes directos como indirectos. Los primeros, abarcan los gastos generados directamente por la atención médica y los tratamientos. Los segundos, se refieren a la disminución de la productividad laboral, debido a la jubilación anticipada del paciente. De esta manera, se estimó un gasto aproximado de hasta 17.000 € anuales por paciente, siendo los gastos directos los de mayor representación⁵.

Además, se han realizado diversos estudios que muestran que la EP puede llegar a duplicar la mortalidad con respecto a una población control de la misma edad¹.

1.2 Etiología

La etiología de la EP se desconoce en gran medida. Aproximadamente un 90% de los casos son esporádicos y de comienzo tardío, mientras que la EP de origen genético tiene una aparición más temprana y representa el 10% restante⁷.

Se ha visto que la fisiopatogenia de la enfermedad está influenciada por factores tanto ambientales como genéticos. Existe una serie de factores ambientales que han sido identificados como de riesgo, y otros protectores para la EP⁵.

Entre los factores que aumentan el riesgo se incluyen los traumatismos craneoencefálicos y la exposición a pesticidas. Ésta última hipótesis surgió en 1982 con la inyección intravenosa de unos lotes de heroína contaminados por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Esta sustancia es metabolizada en el organismo a MPP+, cuya estructura química es análoga al herbicida paraquat, que inhibe el complejo I de la cadena de transporte mitocondrial, causando neurotoxicidad en el sistema nigroestriatal y lleva a la aparición de síntomas parkinsonianos. Hoy en día MPTP y paraquat son algunas de las sustancias usadas en laboratorios para inducir la enfermedad de Parkinson^{2,8,9}.

Asimismo, se ha observado que ciertas sustancias pueden presentar un posible efecto neuroprotector, como la ingesta de cafeína y alcohol, el hábito tabáquico o el consumo de antiinflamatorios no esteroideos¹.

La mayoría de estudios apuntan que la degeneración dopaminérgica responsable de la EP no se produce tras una exposición esporádica a un agente tóxico, sino que, necesariamente, es debida a una exposición continua a diversos agentes tóxicos, además de una cierta predisposición genética⁹.

Respecto a los factores genéticos, varios estudios han permitido asociar diversos genes específicos con la vulnerabilidad a desarrollar la enfermedad. Entre las mutaciones genéticas que han sido identificadas con las formas familiares de la EP destacan las mutaciones en los genes LRRK2 (codifica a la *Leucine-rich repeat kinase 2*), PRK (codifica a la parkina) y SNCA. Éste último es el que codifica a la alfa-sinucleína, proteína con un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad. Además, un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) ha revelado que algunos de estos genes SNCA están también afectados en la forma esporádica de la EP^{9,10}.

1.3 Patogenia

Entre las características distintivas de la EP se incluyen la deficiencia de dopamina como consecuencia de una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y la aparición de inclusiones intracelulares, llamadas cuerpos de Lewy, formadas por agregados insolubles de alfa-sinucleína anormalmente plegada^{4,10}.

Hoy en día se han descubierto una serie de mecanismos fisiopatológicos causantes del deterioro neuronal. La afectación de todos ellos constituye un círculo vicioso que retroalimenta esta sinucleinopatía.

a) DESENVOLLO Y AGREGACIÓN DE LA ALFA-SINUCLEÍNA

La alfa-sinucleína es una pequeña proteína presináptica de 140 aminoácidos en conformación alfa responsable de regular el transporte en las vesículas y la liberación del neurotransmisor que éstas contienen⁷.

Durante el proceso patológico sufre un cambio conformacional por el cual los monómeros solubles de alfa-sinucleína se agregan formando oligómeros estabilizados por interacciones beta-laminares, que a su vez se combinan de forma progresiva para formar pequeñas protofibrillas. Éstas últimas culminan en grandes e insolubles fibras de alfa-sinucleína conocidas como Cuerpos de Lewy, que son los que se van a acumular e impedir el normal funcionamiento cerebral^{7,10}.

b) COMPORTAMIENTO DE LA ALFA-SINUCLEÍNA COMO UN PRIÓN.

Los agregados de alfa-sinucleína ya formados en la neurona pueden transferirse intraaxonalmente a otras regiones del cerebro, generando un mayor daño cerebral. La alfa-sinucleína saldría al espacio extracelular para ser recaptada por células cercanas, a las que infectaría provocando el plegamiento incorrecto de más alfa-sinucleína endógena en la célula huésped^{4,7,11}.

c) ALTERACIÓN DEL SISTEMA AUTOFAGIA-LISOSOMAL

La agregación de alfa-sinucleína repercute en la autofagia, afectando tanto al sistema autofago-lisosoma (macroautofagia) como a la autofagia mediada por chaperonas. Varias líneas de evidencia sugieren que la alteración de ambos sistemas de degradación contribuye a la acumulación de alfa-sinucleína^{7,10,12}.

d) DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO

La mitocondria tiene un papel crítico en mediar las señales intracelulares para la apoptosis, de ahí su importancia para en la EP¹³. La mitocondria tiene de forma normal bajo contenido en alfa-sinucleína. La acumulación de esta proteína dentro de las mitocondrias conduce a un déficit del complejo I mitocondrial, alteración en la homeostasis del calcio por fallo en la producción celular de energía y a estrés oxidativo¹⁰.

Las neuronas nigroestriadas dopaminérgicas son particularmente sensibles al estrés oxidativo. Esta susceptibilidad se debe, en primer lugar, a la degradación oxidativa de la dopamina y sus metabolitos y, en segundo lugar, a un elevado requerimiento energético consecuencia del mantenimiento de un ritmo autónomo de oscilaciones de calcio y de poseer axones largos, amielínicos y con un gran número de sinapsis^{7,10}.

e) NEUROINFLAMACIÓN

A pesar de no ser el principal desencadenante de la EP, se ha visto que la neuroinflamación contribuye de forma esencial a la patogénesis de la enfermedad. La microglía

puede fagocitar y degradar los agregados de alfa-sinucleína extracelulares, por lo que se están desarrollando inmunoterapias dirigidas hacia la alfa-sinucleína¹⁰.

f) FISIOPATOLOGÍA DE CIRCUITOS MENORES

Existe un sistema de núcleos de neuronas, llamados ganglios basales (GB), situados en la base del cerebro, que se relacionan con la corteza y con estructuras del SNC. Los GB actúan como un “bucle asociativo” permitiendo coordinar y controlar secuencias de movimientos, modulando el circuito corteza-tálamo-corteza, y encargándose de la planeación de movimientos voluntarios.

La principal estructura aferente de los GB es el cuerpo estriado y de él surgen dos vías de proyección diferentes que llegan hasta el globo pálido interno y la sustancia negra pars reticulata (GPi/SNr), que son las estructuras eferentes. La vía directa establece una conexión monosináptica e inhibitoria (GABAérgica) entre las neuronas del estriado que expresan receptores de dopamina D1 y las neuronas del GPi/SNr. Esto se traduce en una desinhibición de los estímulos hacia el tálamo, favoreciendo una contracción más intensa al estimular la actividad motora tálamo-cortical. En el caso de la vía indirecta se va a establecer un circuito polisináptico en el que participan los receptores de dopamina D2 que también se encuentran en las neuronas del estriado. Éstas envían señales inhibitorias (GABAérgicas) al globo pálido externo (GPe) y éste, a su vez, envía señales de inhibición al núcleo subtalámico (STN), el cual estimula el GPi/SNr. Esto produce como resultado mayor inhibición del tálamo ventrolateral favoreciendo la relajación muscular al inhibir la actividad motora tálamo-cortical^{4,10}.

El equilibrio de estos sistemas es el que permite el control fino de la intensidad de la contracción muscular. La sustancia negra pars compacta (SNpc) modula los circuitos directo e indirecto mediante neuronas dopaminérgicas que activan la vía directa e inhiben la indirecta. En el estriado también hay interneuronas colinérgicas que ejercen un efecto en parte contrario al de la dopamina. La acción de la dopamina sobre los receptores D1 tiene un efecto estimulante mientras que sobre los D2 tiene un efecto inhibitorio (Figura 1).

En la EP se produce una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc con la consecuente pérdida de estimulación dopaminérgica sobre los receptores D1 y D2 del estriado. Todo ello conduce a una potenciación de la vía indirecta y, por tanto, a un incremento de la tasa de descarga del NST y del complejo GPi/SNr y a una inhibición tálamo-cortical, lo cual se traduce en una incapacidad para realizar movimientos coordinados¹.

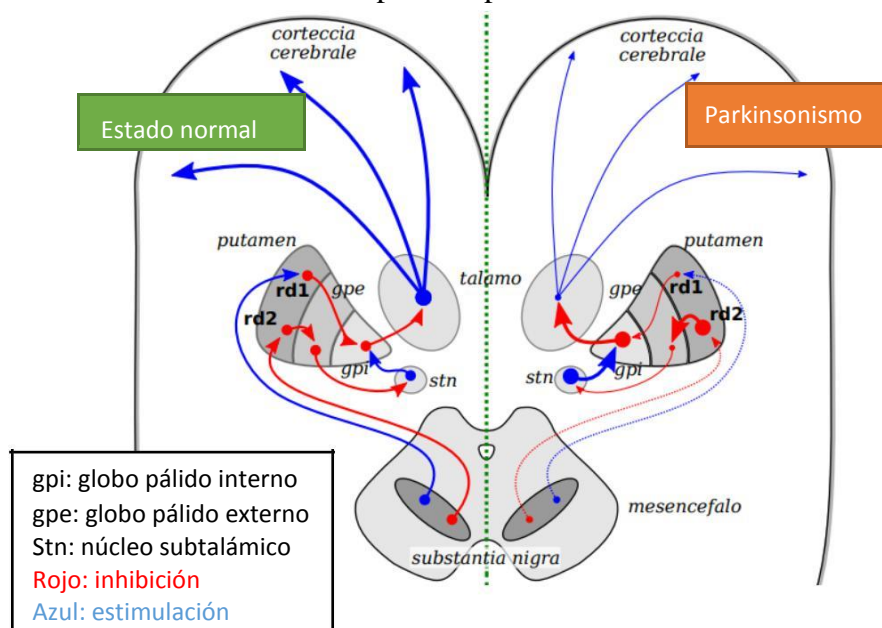


Figura 1. Esquema del circuito motor de los ganglios basales, comparando el estado normal (izquierda) y el parkinsonismo (derecha). Las flechas de color azul indican excitación y las de color rojo inhibición. El grosor de las flechas refleja si hay una potenciación o una disminución de la transmisión. (Fuente: adaptada de Johan Zebin, 2012)

1.4 Sintomatología

La EP se caracteriza por alteraciones motoras y no motoras de evolución variable. Se estima que los primeros síntomas motores aparecen cuando la depleción dopaminérgica de la vía nigroestriada ya supera el 80%. Esto indica que se produce una importante neurodegeneración previa a la aparición de los síntomas motores, lo que dificulta esclarecer las causas de la enfermedad con exactitud^{9,14}.

a) SÍNTOMAS MOTORES

Son consecuencia de la pérdida de inervación dopaminérgica del estriado. Los signos cardinales típicos quedan reflejados en la Tabla 1.

Tabla 1. Síntomas motores y consecuencias más comunes en la EP (Fuente: Adaptada de Sveinbjornsdottir, 2016; De la Casa B, 2017).

MANIFESTACIONES MOTORAS	
Síntoma	Consecuencias
Temblor	Temblor en reposo de baja frecuencia que se presenta en el 70% de los pacientes. Comienza principalmente en las extremidades, pero también puede afectar a la mandíbula o la cara.
Bradicinesia	Lentitud para realizar cualquier movimiento, o dificultad para iniciar o frenar bruscamente una actividad concreta. Además, aparece una disminución de la expresión, un cambio en la escritura (micrografía) y una alteración de la marcha (más lenta, con pasos cortos y ausencia de braceo al caminar).
Rigidez	Aumento del tono muscular que produce una resistencia a la movilidad de músculos y articulaciones, es decir, los músculos están tensos y no se consigue una correcta relajación.
Inestabilidad postural	Los reflejos posturales se encuentran afectados por lo que los pacientes presentan dificultades para mantener el equilibrio. Los sujetos tienden a adoptar una postura encorvada hacia delante o lateralmente, lo que aumenta el riesgo de caídas.

b) SÍNTOMAS NO MOTORES

Las manifestaciones no motoras o premotoras, pueden aparecer varios años antes que las motoras, y son frecuentemente poco reconocidas pese a su elevada frecuencia e impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares¹.

La aparición y progresión de estos síntomas se ha relacionado con la presencia intracelular de cuerpos de Lewy en otras áreas del sistema nervioso. Según el mapa de sinucleopatía descrito por Braak, los agregados de alfa-sinucleína aparecen por primera vez en el intestino y bulbo olfatorio y de ahí se propagan desde los nervios entéricos hasta el tronco encefálico a través del nervio vago y simultáneamente desde el bulbo olfatorio hasta la corteza cerebral. Varios años después, pueden alcanzar la sustancia negra y desencadenar la disfunción motora^{1,16}.

Los síntomas no motores que puede manifestar un paciente con EP son:

- Disfunción autonómica: Hipotensión ortostática; síntomas gastrointestinales como estreñimiento, sialorrea y disfagia; trastornos urinarios; disfunción sexual; trastornos dermatológicos^{1,14}.

- Síntomas neuropsiquiátricos y demencia: Alucinaciones, ilusiones y delirios que pueden ser inducidos por el tratamiento dopaminérgico; Demencia y deterioro cognitivo; alteraciones del estado de ánimo como depresión, ansiedad y apatía; Síndrome de disregulación dopaminérgica y trastornos del control de impulsos^{1,14}.
- Trastornos del sueño^{1,14}.
- Síntomas sensoriales: Dolor, hiposmia, alteraciones visuales y pérdida de la capacidad del olfato^{1,14}.

Existe una gran variabilidad entre los pacientes respecto a la progresión de los síntomas. Al comienzo de la enfermedad, los síntomas suelen ser unilaterales y leves, con buena respuesta al tratamiento. Conforme la enfermedad avanza, las manifestaciones motoras de un hemicuerpo se generalizan afectando también al lado contralateral, empeora la respuesta al tratamiento y los fármacos antiparkinsonianos inducen discinesias potencialmente discapacitantes. Tras más de 10 años de enfermedad, la mayoría de pacientes desarrollan manifestaciones no motoras, para las que existen en la actualidad limitados tratamientos^{1,14}.

1.5 Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico de la EP es un diagnóstico clínico basado en la historia clínica del paciente y una exploración física y neurológica detallada, complementada con estudios de neuroimagen. Para un diagnóstico definitivo, es necesario confirmar la presencia de fenómenos neuropatológicos característicos, tales como la pérdida de neuronas a nivel de la sustancia negra o la presencia de cuerpos de Lewy, y sólo puede ser realizado una vez que el paciente ha fallecido¹.

Dada la dificultad del diagnóstico en estadios tempranos, se han creado varios criterios clínicos descritos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido, con una certeza diagnóstica cercana al 90%¹⁷. Están basados en:

1. Presencia de parkinsonismo (con bradicinesia y al menos otro síntoma motor)^{1,17}.
2. La exclusión de otras causas justificantes relacionadas con los antecedentes del paciente, como antecedentes de traumatismos craneoencefálicos o encefalitis, uso de neurolépticos al inicio de los síntomas, etc^{1,17}.
3. Existencia de tres o más criterios que apoyen el diagnóstico de la EP, tales como comienzo unilateral, temblor de reposo, cuadro progresivo, asimetría persistente que compromete más el lado donde comenzó, excelente respuesta a la levodopa, etc^{1,17}.

En la actualidad los estudios de neuroimagen no confirman el diagnóstico, sin embargo, permiten diferenciar entre las distintas formas de Parkinsonismo y monitorizar la progresión de la enfermedad. Destacan la Resonancia Magnética, la Tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT)¹.

4.5 Tratamiento actual

No existe en la actualidad ningún tratamiento que frene o revierta el curso de la enfermedad. Los tratamientos disponibles tienen un efecto sintomático, con el objetivo de mantener la autonomía del paciente el mayor tiempo posible, y están basados en compensar la pérdida de dopamina^{18,19}. Estas estrategias farmacológicas están resumidas y esquematizadas en la Tabla 2 y Figura 2.

Tabla 2: Estrategias terapéuticas farmacológicas disponibles en el manejo de la EP. (Fuente: Adaptada de Mastellano et al., 2004; Gray et al., 2016; Oertel et al., 2016)

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS	INCONVENIENTES
Aumento nivel dopamina + inhibidor dopadescarboxilasa (DDC) periférica	Levodopa + carbidopa	La levodopa atraviesa la BHE y se convierte en dopamina por la acción de la DDC, restaurando sus niveles y mejorando síntomas motores como rigidez y bradicinesia. La carbidopa inhibe la descarboxilación periférica aumentando la dosis que alcanza el cerebro.	No mejora el temblor ni la inestabilidad postural. Los efectos adversos (EA) más comunes son náuseas, hipotensión ortostática, trastornos neuropsiquiátricos por aumento de dopamina, discinesias y fluctuaciones motoras ON-OFF
Agonistas dopaminérgicos	Apomorfina Rotigotina Pramipexol Ropinirol	En monoterapia y como coadyuvantes a la levodopa en edad avanzada. Actúan directamente sobre receptores dopaminérgicos D2. Utilidad en prevención y tratamiento de las fluctuaciones motoras y discinesias	Menor beneficio sintomático que la levodopa EA similares a levodopa pero mayor incidencia a alucinaciones y somnolencia
Inhibidores de la isoforma B de la monoaminoxidasa (MAO-B)	Selegilina Rasegilina <u>Safinamida</u>	Bloquean la recaptación de dopamina e inhiben su metabolismo, resultando en un aumento de los niveles de dopamina en el estriado. Retrasa el tratamiento con levodopa hasta un año, por lo que es útil en estadios iniciales.	Los EA más frecuentes son: confusión, insomnio, alucinaciones, náuseas e hipotensión ortostática.
Inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa (COMT)	Tolcapona Entalcapona <u>Opicapona</u>	Inhiben la COMT, enzima que degrada la dopamina a nivel periférico Terapia adyuvante al tratamiento con levodopa + inhibidor DDC. Permiten aumentar su semivida y mejorar su biodisponibilidad. Disminuyen tiempo “off” y aumentan la fase “on”	EA del tipo hiperdopaminérgicos: discinesias, náuseas y alteración en la coloración de la orina. La tolcapona puede causar toxicidad hepática y diarreas severas.
Antiviral con efecto anticolinérgico	Amantadina	Bloquea los receptores NMDA del glutamato y potencia la liberación de dopamina desde las vesículas de almacenamiento. Útil en fases iniciales de EP con sintomatología leve	Actividad reducida en comparación con levodopa. Puede causar como EA náuseas, alucinaciones, confusión, edema en piernas (<i>livedo reticularis</i>) y estreñimiento
Anticolinérgicos	Biperideno Trihexifenidilo	Primer grupo farmacológico que se utilizó para tratar la EP hasta la aparición de la levodopa. Bloquean los receptores muscarínicos que ejercen efecto inhibitorio sobre las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas. Eficacia en fases iniciales para sintomatología tremórica y en el tratamiento de distonías.	Poca eficacia sobre otros síntomas y difícil de suspender por efecto rebote. Los EA más graves incluyen deterioro cognitivo, confusión y alucinaciones.

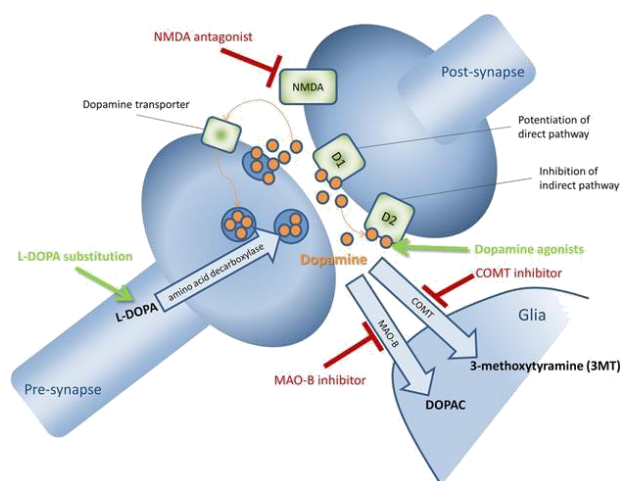


Figura 2: En la terminal presináptica, la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos cataliza la conversión de levodopa en dopamina. La dopamina es liberada a la hendidura sináptica donde se puede unir a receptores postsinápticos D1 y D2 o ser metabolizada por parte de las células gliales a 3-metoxitiramina (3MT) a través de la COMT o a ácido 3,4-dihidrofénilacético (DOPAC) por la MAO-B. La dopamina también puede ser recaptada a la terminal presináptica por transportadores de dopamina. Las opciones de tratamiento incluyen el uso de levodopa, agonistas dopaminérgicos D1 y D2 e inhibidores de la COMT y MAO-B. (Fuente: (Oertel et al., 2016).

La EP es una enfermedad muy frecuente que provoca un elevado impacto sanitario, social y económico. A pesar de las múltiples estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad, ninguna ha logrado frenar el progreso de la enfermedad. El uso a largo plazo de levodopa puede resultar en una serie de complicaciones como disminución de la efectividad con el tiempo por aumento de la resistencia al tratamiento, aparición de fluctuaciones motoras y discinesias, y otros síntomas no motores como disfunción cognitiva, que acaban originando una discapacidad severa.

Además, los últimos avances respecto a la comprensión de los mecanismos moleculares que contribuyen a la fisiopatología han permitido el desarrollo de nuevas líneas de investigación que van más allá de la sustitución farmacológica de dopamina^{4,10,21}.

2 OBJETIVOS

Los objetivos propuestos en este trabajo es el de realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las nuevas estrategias en el tratamiento farmacológico y no farmacológico en la enfermedad de Parkinson.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la consecución de los objetivos de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica a lo largo entre los meses de Febrero a Mayo de 2019.

Para ello, se han utilizado libros de consulta general y las bases de datos de Pubmed, Google Académico, Biblioteca Cochrane y Medline. Las palabras clave han sido “Parkinson disease”, “treatment” “non-dopaminergic” “alfa-sinuclein”. Los criterios de búsqueda fueron estudios y revisiones publicadas preferiblemente entre 2000 y 2019, tanto en inglés como en castellano y accesibles mediante la Biblioteca de la UCM.

4 RESULTADOS Y CONCLUSIÓN

Desde la publicación de James Parkinson “Un ensayo sobre la parálisis agitante” hace dos siglos, ha habido una evolución sustancial en la comprensión de la genética, patogenia y heterogeneidad clínica de la EP que ha permitido optimizar e individualizar el tratamiento de la enfermedad. A pesar de ello, todos los tratamientos disponibles en la actualidad son sintomáticos. En los últimos 25 años las investigaciones se han centrado en la búsqueda de nuevas terapias sintomáticas y modificadoras de la enfermedad dirigidas a vías no dopaminérgicas. Se prevé que estos agentes no dopaminérgicos posean unos mejores perfiles de tolerabilidad al estar exentos de los EA clásicos de los agentes dopaminérgicos⁴.

4.1 Tratamiento sintomático emergente

Una mayor comprensión acerca del funcionamiento de los circuitos menores de los GB ha permitido la identificación de nuevas estrategias no dopaminérgicas que, combinadas con el tratamiento dopaminérgico actual, consigan mejorar el funcionamiento motor de pacientes con EP¹⁰.

Dentro del SNC, los receptores de Adenosina A_{2A} se expresan en los núcleos caudado y putamen de los GB, en concreto predominan en las neuronas GABAérgicas del estriado. Estos receptores tienen una función muy relevante en la regulación de la vía indirecta, que se encuentra hiperactivada en la EP debido a la falta de inhibición por la ausencia de dopamina sobre los receptores D2. En estas neuronas GABAérgicas, el receptor A_{2A} interactúa formando heterómeros con el receptor D2. Ambos receptores presentan una interacción antagónica esencial, de manera que el bloqueo de los receptores A_{2A} supone la activación de la función de los receptores D2, resultando en una disminución de la activación excesiva de la vía indirecta. Todo ello contribuye a controlar el movimiento y el aprendizaje motor por parte de los GB (Figura 3), lo cual apunta a que el bloqueo farmacológico de los receptores A_{2A} podría suponer un potencial como diana terapéutica para la EP^{10,21-23}.

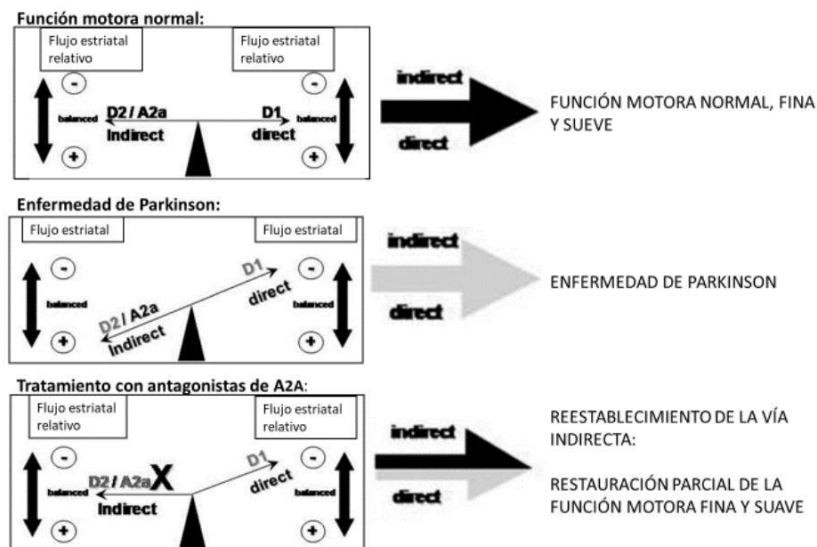


Figura 3: Mecanismo de la actividad antiparkinsoniana de los antagonistas de receptores A_{2A}. En la EP, un bloqueo en este receptor podría aliviar la hiperactividad de las neuronas del NST y del estriado, restaurando así el balance entre la vía directa e indirecta. (Fuente: Torti et al., 2018).

En varios ensayos clínicos sobre antagonistas de receptores A_{2A}, la istradefilina (ISD) ha demostrado ser eficaz y bien tolerada, a diferencia de prelademat y tozadant que han sido interrumpidos por falta de eficacia y por EA importantes, respectivamente²².

Estudios preclínicos demostraron que la ISD en monoterapia mejoraba la función motora con una menor tendencia a inducir discinesias, por lo tanto, se propuso ésta como tratamiento en los estadios tempranos de la EP^{21,22}.

Los ensayos clínicos llevados a cabo hasta ahora no siempre han confirmado los resultados prometedores obtenidos en estudios preclínicos; sin embargo, algunos demuestran una reducción beneficiosa de los estados OFF (periodos en los que disminuye la respuesta motora a la medicación) en pacientes de EP con fluctuaciones motoras.

Un estudio en fase II que evaluaba la seguridad, tolerabilidad y eficacia de 40 mg al día de ISD como monoterapia en EP observó una mejora significativa en la Escala unificada de la enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) III, con exploración del sistema motor, en la segunda semana, pero no se mantuvo²³.

La ISD, evaluada sobre pacientes en tratamiento con agentes dopaminérgicos, resultó ser efectiva para reducir las fluctuaciones motoras o fase OFF sin aumentar de forma problemática las discinesias en varios ensayos clínicos de doble ciego. [Hausser et al., LeWitt et al., Stacy et al.]²².

Más recientemente, un ensayo clínico en fase III llevado a cabo en Japón durante 52 semanas demostró que la administración a largo plazo de ISD (20 mg/día) era eficaz y provocaba una disminución de la fase OFF con aparición de discinesias leves a moderadas. Sin embargo, estos datos no fueron acordes con las conclusiones extraídas sobre el beneficio del tratamiento con ISD en ensayos clínicos en fases II/III en Estados Unidos. Un ensayo en fase III demostró que dosis de 10, 20 y 40 mg/día de ISD no alteraban la duración de los periodos OFF de forma significativa; sólo la dosis de 40 mg/día experimentó una ligera mejoría motora. En contraste, en los años posteriores se describieron resultados positivos en otros ensayos clínicos que evaluaban los efectos de la ISD en pacientes con PD moderada a severa^{21,22}.

Entre los EA observados en los ensayos clínicos, los más frecuentes fueron las discinesias, seguidas de náuseas y estreñimiento²².

Los síntomas no motores cada vez adquieren una mayor importancia en pacientes con EP avanzada ya que suponen un gran impacto en la calidad de vida, por lo que nuevas líneas de investigación buscan paliar estos síntomas. Varios ensayos clínicos abiertos han demostrado el poder de la ISD para afectar de forma positiva sobre síntomas no motores como disfunción urinaria, congelación de la marcha, somnolencia, alteraciones posturales y disfunción cognitiva. Dado que estos ensayos contaban con un número escaso de pacientes no ha sido posible sacar una conclusión clara²².

A través de estudios en ratones, se ha demostrado que ISD posee un potencial efecto neuroprotector debido a su capacidad para bloquear los receptores A_{2A}. La cafeína es un antagonista inespecífico de los receptores de adenosina (A₁/A₂) que ha demostrado también un efecto neuroprotector en modelos de animales con EP. Actualmente hay en marcha estudios en fase III que evalúan la eficacia de la cafeína sobre la EP²³.

La ISD (desarrollada por Kyowa Hakko Kirin) fue aprobada y comercializada en Japón en 2013 bajo el nombre NOURIAST® como tratamiento adjunto de la levodopa/carbidopa en pacientes de EP con fluctuaciones motoras (periodos OFF). Continúa pendiente la aprobación por parte de la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos²². En Abril de 2019, Kyowa anunció que la FDA ha aceptado revisar la nueva solicitud de medicamento para la ISD. La fecha límite para que la FDA tome una decisión sobre su aprobación es el 27 de agosto de 2019²⁴.

4.2 Tratamiento quirúrgico emergente

El uso de la cirugía en el tratamiento de la EP ha recorrido un largo camino, desde la utilización de lesiones irreversibles en la corteza motora, como la talamotomía y la palidotomía, utilizadas desde 1960 hasta la actual estimulación cerebral profunda (en inglés: *Deep Brain Stimulation, DBS*), aprobada en Europa en 1998. Está basada en la observación de que la estimulación eléctrica de alta frecuencia (100-200 Hz) sobre dianas específicas del cerebro puede mimetizar el efecto de una lesión cerebral sin necesidad de destruir tejido cerebral¹⁰. Puesto que los núcleos GPi y NST presentan hiperactividad por daño en la vía nigroestriada en la EP, se han propuesto estos dos núcleos como las dianas principales de la DBS. Estudios comparativos han mostrado en general que la estimulación del NST o del GPi son comparables en términos de eficacia, dado que ambos mejoran la calidad de vida del paciente. La principal diferencia es que tras la DBS en el NST, al quedar interrumpida la vía indirecta, la dosis de levodopa diaria puede ser reducida, algo que no se puede hacer con la DBS en GPi. Otra diferencia es que la DBS en GPi reduce directamente las discinesias, ya que la estimulación se realiza sobre el punto donde convergen las vías directa e indirecta de los GB; mientras que la DBS en NST reduce la discinesia mediante la disminución de la dosis de levodopa^{1,20,25}.

Esta técnica se emplea en pacientes con EP avanzada que presentan discinesias y fluctuaciones motoras. La mejoría inducida tras la estimulación está relacionada con la respuesta al tratamiento previo con levodopa, esto es, pacientes con síntomas motores que no respondan al tratamiento dopaminérgico, difícilmente lo harán a la DBS. La única excepción reside en los pacientes con temblores por resistencia a la medicación, en los que la DBS controla exitosamente estos temblores¹⁰.

Los candidatos a este tipo de intervención deben reunir una serie de características: el paciente debe haber tenido una buena respuesta a levodopa, no presentar demencia, psicosis aguda o depresión mayor y, por último, es muy importante que sea relativamente joven, ya que los pacientes con edad avanzada tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico, además de presentar una rehabilitación funcional inferior y más lenta^{10,26}.

La DBS es una terapia compleja que puede ser hecha bilateralmente y es reversible, es decir, el estímulo no daña los tejidos, sino que bloquea las señales cerebrales que causan síntomas motores incapacitantes. El procedimiento es el siguiente: en primer lugar se realiza la implantación quirúrgica de un electrodo en el núcleo diana con el paciente despierto y un anestésico local en la zona de inserción; a continuación, con el paciente con anestesia general, se pasa una extensión por debajo de la piel del cráneo, cuello y hombro para conectar el electrodo a un neuroestimulador; finalmente se implanta el neuroestimulador o generador de impulsos interno mediante una pequeña incisión cerca de la clavícula²⁷.

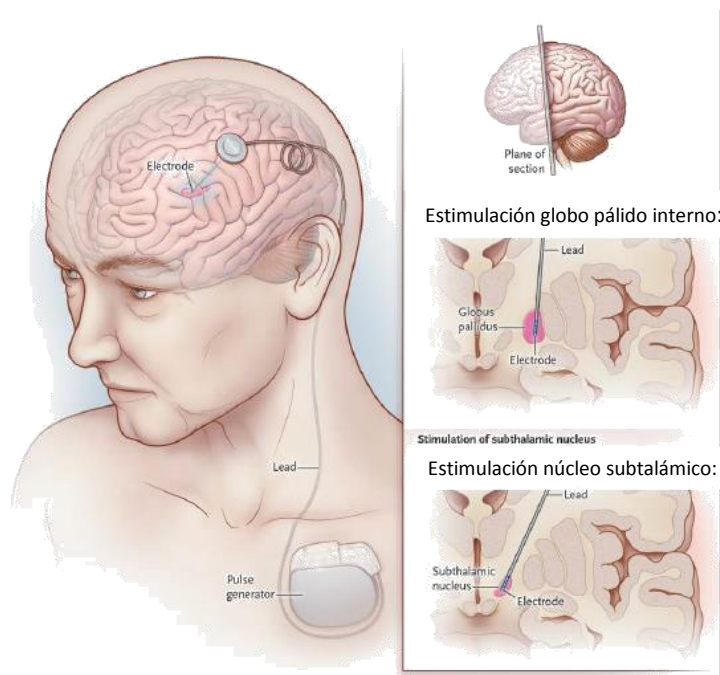


Figura 5. Implantación de electrodos para la DBS: El electrodo se implanta en el núcleo subtalámico o en el segmento interno del globo pálido. La extensión conecta al electrodo con el generador de impulsos, colocado bajo la piel en la zona de la clavícula. (Fuente: Okun et al., 2012).

La DBS ha demostrado tener un perfil de seguridad a largo plazo favorable, particularmente en pacientes menores de 70 años. Los EA más graves son el sangrado intracraneal y la infección del material implantado, con una prevalencia de 2,1% y 1,2-15,2%, respectivamente. La mortalidad se sitúa aproximadamente en 1,1%. También pueden aparecer EA neurológicos como convulsiones parciales, confusión, déficit de memoria y alteraciones del habla. Otro EA importante tras la cirugía es la aparición del llamado “síndrome hipodopaminérgico” que se manifiesta en forma de apatía, depresión y ansiedad y que es secundario a la disminución de fármacos dopaminérgicos, permitido por la mejoría motora de la estimulación^{1,10,26}.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva técnica de neurocirugía no invasiva llamada subtalantomía por ultrasonido focal de alta intensidad (HIFU) guiada por RM. Este procedimiento, basado en realizar termolesiones por confluencias de haces de ultrasonido en un punto del cerebro (llamadas sonicaciones), no requiere incisión craneal, de manera que se evita la anestesia y las complicaciones asociadas a las intervenciones quirúrgicas. Además, el ultrasonido permite incrementar la temperatura de la diana elegida en un rango en que se observa el efecto clínico transitorio sin provocar una lesión definitiva. La técnica cuenta con una monitorización a tiempo real que le confiere seguridad y diferenciación tisular precisa, así como imágenes de alta precisión en el lugar de sonicación^{1,28}.

El procedimiento tiene una duración total de 3-4 horas y consta de dos etapas: en la primera, mediante toma de imágenes se localiza la diana sobre la que actuarán los haces de ultrasonido; en la segunda, el tratamiento como tal, se lanzan los haces de ultrasonidos al punto diana.

Esta técnica además se puede aplicar a personas de mayor edad, que sufren con más frecuencia temblores pero cuyos riesgos se elevan con la cirugía, por lo que sus indicaciones son beneficiosas. La principal limitación actual de esta técnica es la unilateralidad de los abordajes lesionales dado que las ablaciones bilaterales aumentan el riesgo de complicaciones neurológicas permanentes como disartria.

El HIFU está indicado para pacientes afectados de temblor esencial y otros temblores susceptibles de tratamiento con cirugía del tálamo, si bien estudios recientes han permitido su aplicación para tratar el temblor en la EP. Otras posibles aplicaciones clínicas futuras son los tumores cerebrales, dolor crónico, neuralgia del trigémino y algunos trastornos neuropsiquiátricos.

España es el segundo país europeo que implanta el HIFU guiado con RM para el manejo del temblor esencial y del temblor en la EP²⁹.

4.3 Inmunoterapia experimental

La creciente evidencia de la oligomerización y la agregación patológica de la alfa-sinucleína, así como de su posible transmisión célula a célula (como un prión) como parte del mecanismo patológico molecular de la EP han convertido a esta proteína en diana de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad¹⁰.

Las estrategias inmunoterápicas tienen como objetivo reducir el nivel de agregados de alfa-sinucleína tóxicos extracelulares y limitar así su propagación a otras células del cerebro, como las células gliales, previniendo en última instancia una activación inflamatoria patológica. Están en estudio dos formas de inmunoterapia contra la alfa-sinucleína: inmunización activa o vacunación e inmunización pasiva^{20,30}.

En la inmunización activa, se desarrolló una vacuna con péptidos inmunogénicos cortos que imitan el extremo C-terminal de la alfa-sinucleína (AFFITOPE), ya que es el responsable de la formación de los oligómeros tóxicos, e inducen la formación de anticuerpos (Ac) con alta afinidad a esta proteína. Para el ensayo preclínico se utilizaron como modelo de la EP ratones transgénicos que sobreexpresaban la alfa-sinucleína. Los ratones inmunizados presentaron una disminución de los agregados de alfa-sinucleína y una reducción de los déficits motores y la neurodegeneración. Las estrategias de vacunación activa en humanos han sido estudiadas en ensayos clínicos fase I hasta la fecha. Éstos incluyeron dos estudios diferentes con pacientes con EP inicial en los que se demostró la tolerabilidad, seguridad e inmunogenicidad tras la administración subcutánea de dos epítomos de la alfa-sinucleína sintética (AFFITOPE[®] PD01A y PD03A). Además, proporcionaron evidencia de la inducción de la formación de anticuerpos contra la alfa-sinucleína así como una tendencia a la reducción de oligómeros de alfa-sinucleína en plasma. Ningún estudio mostró EA graves, siendo los más frecuentes fueron reacciones locales leves. Ante estos resultados prometedores, está en curso la fase II del ensayo clínico para demostrar la eficacia clínica de esta vacuna^{4,10,30}.

Un segundo enfoque es la inmunización pasiva a través de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la alfa-sinucleína. En los ensayos preclínicos utilizaron como modelo de EP a ratones transgénicos. La inmunización se realizó con anticuerpos monoclonales dirigidos al extremo C-terminal. El resultado fue una menor concentración de la proteína en el cerebro y una reducción de la neuropatología. Varios ensayos clínicos han evaluado por ahora la seguridad y tolerabilidad de dosis ascendentes de infusiones intravenosas de anticuerpos dirigidos contra la alfa-sinucleína en humanos^{10,30}. Existen tres candidatos en fases de estudio:

- PRX002 (Prasinezumab): IgG1 monoclonal humanizada que completó el estudio en fase I en septiembre de 2016. Se administra en dosis crecientes por infusión intravenosa en pacientes con EP de leve a moderada. Los resultados demostraron seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad, además de cierta reducción de los niveles séricos de alfa-sinucleína libre total en relación al incremento de dosis. Un ensayo clínico en fase

II (PASADENA) con pacientes de EP leve se inició en verano de 2017 y se estima que finalice en febrero de 2021^{4,20,30}.

- BIIB054: IgG1 monoclonal totalmente humana, aislada de una línea de células B derivada de individuos sanos neurológicamente y que presenta alta selectividad por la forma agregada de la alfa-sinucleína. El estudio en fase I con individuos sanos finalizó en noviembre de 2017 con una seguridad y tolerabilidad demostrada. Se está llevando a cabo un estudio en fase II (SPARK) con pacientes con EP para determinar la seguridad en relación a la dosis. La finalización estimada es abril de 2022³⁰.
- MEDI1341: Ac monoclonal que actualmente está comenzando ensayos clínicos de fase I³⁰.

4.4 Terapia génica experimental

El objetivo de la terapia génica es replicar, silenciar o modificar los genes mutados mediante el uso de vectores de virus adenoasociado (AAV, por sus siglas en inglés) o lentivirus.

Las dos estrategias principales para la terapia génica en EP consisten en detener la degeneración de las neuronas sobrevivientes mediante el aporte de factores neurotróficos y en recuperar la función neuronal aportando enzimas necesarias para la síntesis y metabolismo de la dopamina^{4,31}.

Ensayos preclínicos usando modelos de animales con EP sugirieron que la inyección de factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF) y de neurturina (NRTN), perteneciente a la familia de factores neurotróficos GDNF, puede inducir neuroprotección y reinervación de las neuronas dopaminérgicas de la *sustantia nigra* o del estriado, resultando en una mejora sustancial de la función motora. Sin embargo, varios ensayos clínicos no lograron reproducir estos efectos beneficiosos aunque permitieron una mejora progresiva de protocolos para la transferencia de genes^{4,10}.

En un ensayo clínico reciente se mejoró la transferencia genética de NRTN mediante la utilización de un vector AAV (CERE-120). Este agente fue inyectado directamente al estriado y *sustantia nigra* en pacientes con EP avanzada. La terapia resultó segura pero no demostró que afectara los resultados clínicos del ensayo⁴.

El GDNF y la NRTN se unen a su receptor (RET) de forma que se ponen en marcha vías intracelulares que conducen a la supervivencia y a la diferenciación de las neuronas dopaminérgicas. Estudios en humanos sugieren que el RET está regulado a la baja en la EP y modelos de ratas con alfa-sinucleopatía han demostrado que es consecuencia de una acumulación de alfa-sinucleína. Por lo tanto, es posible que en el caso de los factores tróficos, el beneficio observado en primates con MPTP no se traduce en un beneficio en pacientes debido a que este modelo no recapitula la acumulación de alfa-sinucleína encontrada en la EP¹⁰.

La segunda estrategia consiste en introducir directamente en los GB, mediante vectores virales, los enzimas involucrados en la síntesis de dopamina. Los más prometedoras son:

- La DOPA descarboxilasa (DDC, también conocida como AADC) es un enzima que convierte la levodopa en dopamina y por lo tanto permite la estimulación endógena de la producción de dopamina en las neuronas supervivientes de la EP. Recientemente se ha desarrollado un vector (VY-AADC) que permite la administración del gen que expresa AADC con el fin de recuperar la pérdida de este enzima que ocurre en las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas con EP avanzada. VY-AADC se administra mediante una inyección en el putamen de pacientes con EP. El ensayo clínico en fase Ib

mostró seguridad y tolerabilidad, además se monitorizó mediante imágenes PET que mostraron un aumento de la actividad AADC dependiente de la dosis. Ensayos en fase II/III se están llevando a cabo y la fecha prevista de finalización es a finales del 2020^{4,10}.

- ProSavin (OXB-101) es un vector viral que contiene tres genes que codifican las enzimas necesarias para producir dopamina: tirosina 3-monooxigenasa, AADC y GTP ciclohidrolasa 1. En ensayos preclínicos esta triple terapia génica ha demostrado una gran mejora en síntomas motores dopaminérgicos y una recuperación de un 50% de la dopamina normal del estriado. Por lo tanto, ProSavin se ha evaluado en un estudio de fase I/II en el que se inyectaba directamente al putamen de pacientes con EP y ha resultado ser bien tolerado con una mejoría dosis-dependiente. Pese a que los resultados eran prometedores, algunos pacientes mostraron menos del 50% de mejoría motora y requerían continuar con una dosis diaria de levodopa para obtener mayor beneficio. Esto provocó el lanzamiento de OXB-102, una terapia génica de segunda generación (utiliza un vector que codifica las mismas enzimas pero permite una mayor producción de dopamina). Los resultados preliminares de los estudios en animales mostraron una eficacia superior del OXB-102 (también llamado AXO-lenti-PD) en comparación con el ProSavin y apoyaron el desarrollo clínico. Tras el éxito del ensayo en fase I, este agente ha entrado en un ensayo en fase II con aumento de dosis en pacientes con EP^{4,10}.

4.5 Terapia celular experimental

La EP fue la primera enfermedad neurodegenerativa para la cual se intentó el trasplante neuronal. Está basado en la inyección de células dopaminérgicas en el estriado para sustituir a aquellas en fase de degeneración con el fin de restaurar los niveles dopaminérgicos y, por tanto, disminuir los síntomas motores de la enfermedad. En primer lugar se realizaron ensayos en los que se injertaban neuronas dopaminérgicas inmaduras obtenidas de fetos abortados, cuyo beneficio clínico no pudo ser demostrado y que, además, evidenciaron una serie de problemas tales como aparición de discinesias y alteraciones típicas de la EP: una década después del trasplante, las neuronas trasplantadas presentaban agregados de alfa-sinucleína, posiblemente debido al mecanismo similar a priones^{10,32}.

A pesar de estos efectos adversos, los pacientes jóvenes con baja carga de enfermedad y los individuos libres de discinesias preoperatorias obtuvieron mejores resultados. Esta observación contribuyó al lanzamiento del consorcio europeo TRANSEURO para evaluar de forma global el trasplante de células mesencefálicas fetales en la EP. Sin embargo, la disponibilidad de tejidos y el dilema ético del uso de tejidos fetales en la investigación son retos pendientes de ser abordados¹⁰.

En los últimos 10-15 años, la terapia experimental basada en células madre autólogas (es decir, que el propio paciente sea el donante) ha tenido un gran desarrollo. Hoy en día es posible generar neuronas dopaminérgicas a partir de dos formas de células madre pluripotenciales humanas (hPSCs): células madre embrionarias humanas (hESCs) y células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). Un estudio reciente ha demostrado que el trasplante de neuronas derivadas de hESCs puede restaurar la función motora en un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson. Las células trasplantadas sobrevivieron al procedimiento, restauraron los niveles de dopamina a cifras normales al cabo de un tiempo y establecieron el patrón correcto de las conexiones de larga distancia en el cerebro. No obstante, esta terapia aún tiene limitaciones en cuanto a la seguridad que deben ser abordadas antes de su aplicación en humanos^{10,32}.

Otro enfoque para la restauración neuronal es utilizar un cóctel de factores de transcripción para reprogramar las células de la piel o de la sangre para que se conviertan en

iPSCs. Esta técnica facilitaría la generación de células transplantables específicas para cada paciente, lo que podría evitar el rechazo inmunológico, así como otras cuestiones éticas que afectan a las hESCs. El éxito del trasplante de la iPSC en monos ha conducido a la planificación de un ensayo clínico que emplee estas células en pacientes con EP³².

5. CONCLUSIONES

Tras analizar los resultados y la información obtenida acerca de la Enfermedad de Parkinson, podemos concluir que, aunque en la actualidad sólo hay disponibles terapias sintomáticas, ha habido un avance importante en la búsqueda y desarrollo de nuevos agentes para el mejor manejo de los aspectos clínicos de la enfermedad, así como de fármacos con potencial para frenar su avance:

- Continúa la búsqueda de tratamientos sintomáticos que atiendan las necesidades todavía elevadas de los pacientes con las complicaciones motoras por tratamiento con levodopa. En esta línea de investigación se encuentra la Istradefinila, un antagonista del receptor de Adenosina A2A, pendiente de aprobación. Además, la Estimulación cerebral profunda está aprobada como terapia dirigida a suprimir síntomas discapacitantes de la EP.
- Una mayor comprensión de la fisiopatología de la EP y el descubrimiento de la alfa-sinucleína han permitido incluir la inmunoterapia como una nueva propuesta de tratamiento, si bien continua en estudio para comprobar su eficacia.
- La terapia génica es una vía prometedora para el tratamiento de la EP, habiendo logrado avances exitosos en la restauración de la dopamina y las terapias sintomáticas. Sin embargo, la modificación de la enfermedad con factores tróficos todavía no ha demostrado ser factible en humanos.
- Los ensayos de trasplante de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas obtenidas de fetos mostraron efectos positivos pero tuvieron desafíos éticos y de seguridad. A pesar de todos los avances realizados en el campo del trasplante celular en las últimas décadas, esta terapia para la EP se sigue considerando sintomática más que modificadora de la enfermedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro Á, Obeso JÁ. Actualización en la enfermedad de Parkinson. Rev Med Clin Condes 2016;27(3):363-379.
- 2) Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. Revue Neurologique. 2016;172(1):14-26.
- 3) Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011 ;1(1):a008862-a008862.
- 4) Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. Nature Reviews Drug Discovery. 2018; 17:804-22.
- 5) García-Ramos R, López Valdés E, Ballesteros L, Jesús S, Mir P. Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. Neurología. 2016; 31(6):401-13.
- 6) Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(8):905-6.

- 7) Michel PP, Hirsch EC, Hunot S. Understanding dopaminergic cell death pathways in Parkinson disease. *Rev Neuron*. 2016;90(4):675-691.
- 8) Benito León J. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. *Rev de Neurología*. 2018; 66:125.
- 9) Hurtado F, Cardenas F, Cardenas MAN, Leon LA. La enfermedad de Parkinson: etiología, tratamientos y factores preventivos. *Universitas Psychologica*. 2016;15(5):1-26.
- 10) Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3.
- 11) Tyson T, Steiner JA, Brundin P. Sorting out release, uptake and processing of alpha-synuclein during prion-like spread of pathology. *Journal of Neurochemistry*. 2016;139(S1):275-289.
- 12) Cuervo AM, Wong E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell Research*. 2014;24(1):92-104.
- 13) Schapira AHV. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell Death Differ*. 2007;14:1261-6
- 14) Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139(S1):318-324
- 15) De la Casa B. Guía Informativa de la enfermedad de Parkinson. [Internet] Parkinson Burgos; 2017. [Citado 19 mar 2019] Disponible en: <https://www.parkinsonburgos.org/guia-informativa-de-la-enfermedad-de-parkinson/>
- 16) Angot E, Brundin P. Dissecting the potential molecular mechanisms underlying alpha-synuclein cell-to-cell transfer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 3:143-47.
- 17) Estrada Bellmann I, Martínez Rodríguez HR. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Avances*. 2011;8(25):16-22.
- 18) Matellano FV, Gutiérrez FJA. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28(3):57-69.
- 19) Gray JA, Nicoll RA. Introducción a la farmacología del sistema nervioso central. En: Katzung BG, Trevor AJ, (eds.). *Farmacología básica y clínica*. 13th ed. México, D. F.: McGraw Hill interamericana; 2016. p. 355-368.
- 20) Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:325-37.
- 21) Du JJ, Chen SD. Current Nondopaminergic Therapeutic Options for Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Chin Med J*. 2017; 130:1856-66.
- 22) Torti M, Vacca L, Stocchi F. Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease: is it a promising strategy? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018;19:1821-28.
- 23) Pourcher E, Huot P. Adenosine 2A Receptor Antagonists for the Treatment of Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2015;2:331-40.
- 24) Kyowa Kirin Announces FDA Acceptance of Istradefylline (KW-6002) New Drug Application Resubmission in the US [Internet]. Disponible en: <https://www.apnews.com/Business%20Wire/451523094ace4b62a6a9a9a3654f3a98>
- 25) Marín-Medina DS, Quintero-Moreno JF, Valencia-Vásquez A, Duque-Salazar C, Gil-Restrepo AF, Castaño-Montoya JP, et al. Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson. *Iatreia*. 2018;31(3): 262-273
- 26) Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1529-38.

- 27) Terapia ECP[Internet] Medtronic [Actualizado Mayo 2017; citado mayo 2019]. Disponible en: <https://www.medtronic.com/es-es/tu-salud/tratamientos-y-terapias/enfermedad-parkinson/tratamiento.html>
- 28) Dobrakowski PP, Machowska-Majchrzak AK, Łabuz-Roszak B, Majchrzak KG, Kluczevska E. MR-Guided Focused Ultrasound: A New Generation Treatment of Parkinson's Disease, Essential Tremor and Neuropathic Pain. Interv Neuroradiol. 2014; 20(3):275-82.
- 29) Centro integral de neurociencias [Internet] HM Hospitales 2019. Disponible en: <https://www.hmcinac.com/especialidades/parkinson-temblor-esencial-hifu>
- 30) Zella SMA, Metzdorf J, Ciftci E, Ostendorf F, Muhlack S, Gold R, et al. Emerging Immunotherapies for Parkinson Disease. Neurol Ther. 2018.
- 31) Hutz, M. H., & Rieder, C. R. (2018). The future of pharmacogenetics in Parkinson's disease treatment. Pharmacogenomics, 19(3), 171-74.
- 32) Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, Okun MS. Emerging therapies in Parkinson disease — repurposed drugs and new approaches. Nature Reviews Neurology 2019.
- 33) JohanZebin. Parkinson-fisiología.2012.Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Parkinson-fisiologia.svg>