

TABLA 75.3
 Proteínas tóxicas y trastornos del movimiento neurodegenerativos

<b>α-SINUCLEÍNA</b> Enfermedad de Parkinson Enfermedad por cuerpos de Lewy difusa Atrofia multisistémica	<b>TAU</b> Tau de cuatro repeticiones Parálisis supranuclear progresiva Degeneración corticobasal Demencia frontotemporal con parkinsonismo ligada al cromosoma 17 (FTDP-17) <b>Las seis isoformas</b> Complejo parkinsonismo-demencia de Guam Parkinsonismo postencefálico FTDP-17	<b>TRACTO DE POLIGLUTAMINA</b> Enfermedad de Huntington Ataxia espinocerebelosa Atrofia dentatorrubropalidolusiana
---	---	---

normal, debe ser sintetizada de manera adecuada y configurada en su estructura tridimensional normal. Las proteínas nacientes se añaden a la estructura mediante chaperonas moleculares. Las proteínas que no se estructuran (doblan) de forma adecuada están alteradas, o son degradadas, después de su vida útil por el sistema de degradación de proteínas proteasomas dependiente de la ubiquitina (Olanow y McNaught, 2006). En el sistema proteasoma dependiente de la ubiquitina, las proteínas son marcadas, en primer lugar, para la degradación mediante la unión de una cadena de poliubiquitina (Fig. 75.4). Este proceso en tres pasos implica la activación, conjugación y ligazón, pasos que son catalizados por tres tipos de enzimas, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> y E<sub>3</sub> respectivamente. La proteína poliubiquinada introduce el proteasoma 26S, un complejo cilíndrico de peptidasas. Los productos finales de la acción del proteasoma son fragmentos de proteína y poliubiquitina. Esta última se degrada posteriormente y se recicla a un conglomerado de ubiquitina celular, un proceso que requiere la acción enzimá-

tica realizada por la ubiquitina carboxi-terminal hidrolasa 1 (Olanow y McNaught, 2006). La cascada de acontecimientos patogénicos que une la agregación alterada de las proteínas a la muerte celular es objeto de una intensa investigación. Aunque los agregados son el cambio físico más notable en las células supervivientes, el papel real del agregado continúa siendo un misterio. De hecho, numerosos científicos consideran, hoy día, que la formación de agregados puede ser un mecanismo protector al secuestrar a la proteína en desarrollo, lo que evita su exposición a procesos de vulnerabilidad celular. Las proteínas mal configuradas pueden producir gran parte de las lesiones, porque forman protofibrillas. Se han descrito diversos mecanismos. En algunos casos se encuentran relacionados, de forma específica, con el tipo de proteína, aunque en otros muchos casos existen mecanismos inespecíficos compartidos por todas las enfermedades con proteínas desestructuradas. En la Tabla 75.4 se exponen ciertos mecanismos potenciales de degeneración neuronal relacionados con el estrés por proteínas desestructuradas. La proteína mutante puede ser incapaz de realizar una función vital o puede interferir con la función de la proteína de tipo salvaje. La proteína mutante, las protofibrillas o los agregados pueden interferir con las otras proteínas. En este sentido, la interferencia con los factores de transcripción puede ser especialmente importante. Las proteínas mutantes pueden activar las caspasas o, mediante otras vías, activar la cascada apoptótica. Pueden interferir con el transporte intracelular o con otros procesos vitales. Pueden suprimir la actividad del proteasoma, lo cual potenciaría la agregación de las proteínas. Pueden interferir con la función mitocondrial, haciendo más vulnerables las células a la excitotoxicidad. Además del sistema ubiquitina-proteasoma, los lisosomas poseen un importante papel en la degradación de las proteínas intracelulares, por un proceso denominado *ciutofagici* (Komatsu et al, 2006). Tam-

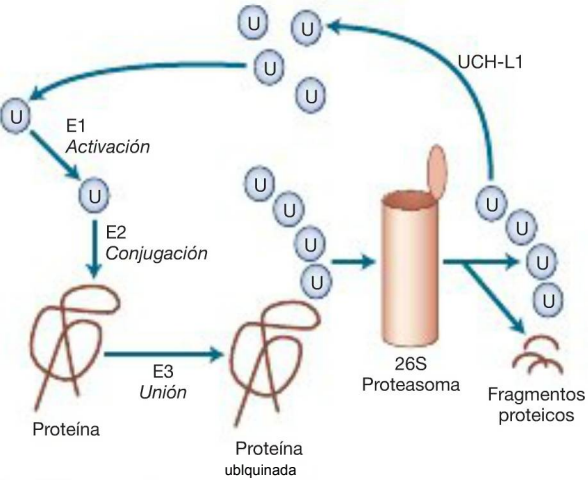


FIGURA 75.4
 Proteólisis del proteasoma dependiente de la ubiquitina. Una vez la proteína se ha unido para la degradación, se une a una cadena de poliubiquitina, un proceso en tres pasos que implica, en primer lugar, la activación, posteriormente la conjugación y finalmente la unión. La proteína ubiquitinada penetra en el proteasoma 26S, donde es degradada en fragmentos proteicos y la cadena de poliubiquitina se degrada hacia una ubiquitina monomérica. U: ubiquitina; UCH-L1: ubiquitina hidroxilasa L1.

TABLA 75.4

Mecanismos de degeneración neuronal relacionados con el estrés proteico por desestructuración

- Pérdida de la función proteica
- Interacción de la proteína mutante con la proteína de tipo salvaje
- Interacción con otras proteínas que incluyen factores de transcripción
- Activación de la caspasa
- Apoptosis
- Supresión de la función del proteosoma
- Interferencia con la función mitocondrial
- Estrés oxidativo
- Activación microglial

bién se cree que un aumento del estrés oxidativo y de la activación microglial tienen un papel importante en la patogenia de varios trastornos neurodegenerativos (Ouchi et al, 2005).

Recientes trabajos sobre la ultraestructura han evidenciado que numerosos trastornos del movimiento degenerativos pueden estar unidos a la síntesis, configuración o degradación anormales de proteínas específicas o de familias de proteínas. Por tanto, se cree que varios trastornos parkinsonianos se deben a una acumulación neuronal de proteínas alfa-sinucleína o tau. Otros ciertos trastornos se encuentran unidos a las alteraciones en las vías que implican a las proteínas con tractos expandidos de poliglutamina (poliQ). Entre estos trastornos, las diferencias clínicas y patológicas dependen de la distribución de los agregados proteicos o de la configuración alterada que asumen cuando se agregan. Entre las sinucleinopatías se incluyen la enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad difusa por cuerpos de Lewy (ECL) y la atrofia multisistémica (AMS), y entre las taupatías se incluyen la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal (DCB), la demencia frontotemporal familiar con parkinsonismo (DFTP), el parkinsonismo postencefálico (PEP), el parkinsonismo postraumático y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)-EP de Guam. Entre los trastornos poliQ se encuentran la EH, la atrofia dentatorrubropalidolusiana (ADRPL) y las ataxias espinocerebelosas.

En el SNC, algunas poblaciones neuronales parecen ser vulnerables de manera selectiva a varios mecanismos patogénicos de muerte celular. Esta degeneración preferencial de poblaciones neuronales específicas determina, en última instancia, el fenotipo del trastorno. El mejor conocimiento de diversos mecanismos celulares patogénicos y la vulnerabilidad selectiva puede llevar a estrategias terapéuticas neuroprotectoras que modifiquen de manera favorable el curso natural de la enfermedad neurodegenerativa.

## SÍNDROMES PARKINSONIANOS

### Enfermedad de Parkinson

Aunque descrita por otros autores antes que él, se atribuyó a James Parkinson la primera descripción importante de la EP. En su monografía, *The Shaking Palsy* (1817), identificó las características destacables de la enfermedad mediante la descripción de los casos observados en las calles de Londres, además de sus propios pacientes. Con el tiempo, la enfermedad de Parkinson, o *EP idiopática*, ha sustituido al término original, *parálisis agitante*, como el nombre aplicado al síndrome clínico de parkinsonismo asimétrico, habitualmente con temblor de reposo, junto con los hallazgos patológicos específicos de despigmentación de la SN por pérdida de neuronas dopaminérgicas cargadas de melanina que contienen inclusiones citoplásmicas eosinofílicas (cuerpos de Lewy). En 1959, Hornykiewicz describió la deficiencia de dopamina en homogenizados de cerebro parkinsoniano, un descubrimiento que al final llevó a una farmacoterapia muy eficaz con levodopa y agonistas dopaminérgicos de acción directa (AD). Recientemente, formas genéticas de parkinsonismo, clínicamente indistinguibles de la EP, se han relacionado con mutaciones en varios genes. El descubrimiento de diferentes formas genéticas de parkinsonismo con penetrancia variable ha llevado al concepto actual de la EP como un síndrome con causas genéticas y ambientales. Tomadas de forma global, las mutaciones genéticas son una causa rara de parkinsonismo, sobre todo en pacientes con enfermedad de inicio tardío (Tan y Jankovic, 2006).

### Epidemiología y características clínicas

En series basadas en la comunidad, la EP representa más del 80% de todos los parkinsonismos, con una prevalencia de unos 360 casos por 100.000 personas y una incidencia de 18 casos por 100.000 personas por año (De Lau y Breteler, 2006). La EP es una enfermedad del envejecimiento, que presenta un incremento gradual en la prevalencia que se inicia después de los 50 años de edad y un aumento abrupto en la prevalencia después de los 60 años de edad. La enfermedad antes de los 30 años es muy rara y, con frecuencia, indica que se trata de una forma hereditaria de parkinsonismo. Los índices de prevalencia en Estados Unidos son superiores a los observados en África y China, pero el papel que desempeña la etnia continúa sin esclarecerse. En Estados Unidos, los índices de prevalencia específicos de la etnia son variables, y algunos estudios han referido una prevalencia similar entre sujetos de etnias blanca y negra americanos. Por desgracia, suponen sólo una pequeña fracción de las poblaciones clínicas más especializadas, y están infrarrepresentados en los estudios basados en la clínica y en los ensayos clínicos.

Habitualmente, el inicio y la progresión de la enfermedad son graduales. La presentación más frecuente es con temblor en reposo de una mano, asociado, con frecuencia, con la disminución del balanceo del brazo y dolor en el hombro. La bradicinesia y la rigidez se detectan, con frecuencia, en el lado sintomático y pueden estar presentes signos de la línea media como la expresión facial reducida o la bradicinesia y rigidez leves en la región contralateral. La presentación puede estar retrasada si la bradicinesia es el síntoma más temprano, sobre todo cuando el inicio se encuentra en el lado no dominante. El trastorno continúa siendo, habitualmente, asimétrico durante la mayoría de su curso. Con la progresión de la enfermedad, la bradicinesia generalizada puede provocar dificultades al levantarse de una silla o al girarse en la cama. La marcha y el equilibrio se ven afectados de forma progresiva y los afectados pueden caerse al suelo. Los paros súbitos en el movimiento, denominados también *congelación* o *bloques motores*, aparecen pronto, en primer lugar con el inicio de la marcha, al girar o atravesar entornos estrechos o multitudinarios y, posteriormente, al caminar. Las funciones bulbares se deterioran, y se alteran la comunicación y la nutrición. El estadio de Hoehn y Yahr, descrito en primer lugar antes de que se dispusiera del tratamiento dopaminérgico, destaca, de forma exacta, los acontecimientos en la progresión de la enfermedad desde los síntomas leves unilaterales hasta el estadio final no ambulatorio. En ensayos clínicos contemporáneos suele emplearse una versión modificada del estadio de Hoehn y Yahr (Tabla 75.5). Los signos no motores se identifican cada vez más como una causa mayor de discapacidad en la EP y contribuyen de forma importante a una reducción de la calidad de vida, en especial en las fases más avanzadas de la enfermedad (Chaudhuri et al, 2006). Entre los síntomas autónomos se incluyen la reducción del tiempo de tránsito gastrointestinal con abotargamiento posprandial y estreñimiento, polaquiuria y urgencia urinaria, acompañada, en ocasiones, de incontinencia, impotencia, trastornos de la sudoración e hipotensión ortostática. Los cambios cognitivos y conductuales son, asimismo, universales. Se ven alteradas la atención y la concentración. Es frecuente la alteración de la función ejecutiva, con disminución de la memoria, de la planificación y de la organización. La demencia global se presenta en aproximadamente el 30% de los pacientes, y su frecuencia se incrementa con la edad. Aquellas personas con una alteración temprana e importante de la función ejecutiva y signos motores más graves se encuentran particularmente en riesgo de presentarla (Galvin et al, 2006). Ansiedad, depresión y otros tras-

TABLA 75.5

Estadios de Hoehn y Yahr

ESCALA ORIGINAL

ESTADIO ESTADO DE ENFERMEDAD

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

ESCALA MODIFICADA

ESTADIO ESTADO DE ENFERMEDAD

0	Sin signos de enfermedad
1	Enfermedad unilateral
1,5	Afectación unilateral más axial
2,0	Enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio
2,5	Enfermedad bilateral leve, con recuperación en la prueba del empujón
3,0	Enfermedad bilateral de leve a moderada; cierta inestabilidad postural; físicamente independiente
4,0	Discapacidad grave; aún puede caminar o estar de pie sin ayuda
5,0	En silla de ruedas o postrado en la cama salvo que tenga ayuda

tomos del estado de ánimo son comunes en la EP (Marsh et al, 2006). La alteración del sueño es casi universal en la EP y es multifactorial. El inicio y el mantenimiento de la alteración del sueño conducen a la fragmentación del sueño nocturno. Pueden observarse diversos movimientos motores, que incluyen las piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas en el sueño, y numerosos pacientes presentan trastorno de conducta del sueño REM (TCR) con movimientos motores activos durante el sueño REM. Algunos tienen apnea del sueño. Son muy frecuentes las pesadillas y los sueños intensos, sobre todo en los casos que reciben tratamiento. Los trastornos del sueño en la EP se relacionan, de forma variable, con los cambios patológicos de la propia enfermedad, despertares debido a la inmovilidad, trastornos primarios del sueño de forma comórbida y efectos secundarios de los fármacos antiparkinsonianos. Numerosos pacientes con EP se encuentran excesivamente soñolientos durante el día, en ocasiones con graves consecuencias, como episodios de sueño no intencionados durante la conducción de vehículos. En la mayoría de los casos, esta somnolencia diurna excesiva se relaciona con el tratamiento con fármacos dopaminérgicos (Gjerstad et al, 2006). La fatiga es un síntoma frecuente y complejo de la EP. La diferencia entre la fatiga y la somnolencia diurna excesiva, depresión, apatía y otras entidades puede ser difícil, y todavía no existen evidencias bibliográficas sobre su valoración y su tratamiento (Chaudhuri et al, 2006).

En los estudios clinicopatológicos se ha observado que el síndrome que mejor refleja los cambios patológicos habituales de la EP es una enfermedad asimétrica con temblor en reposo conjuntamente con rigidez y bradicinesia, y una mejoría significativa con levodopa, sin que haya otros diagnósticos conocidos que provoquen parkinsonismo.

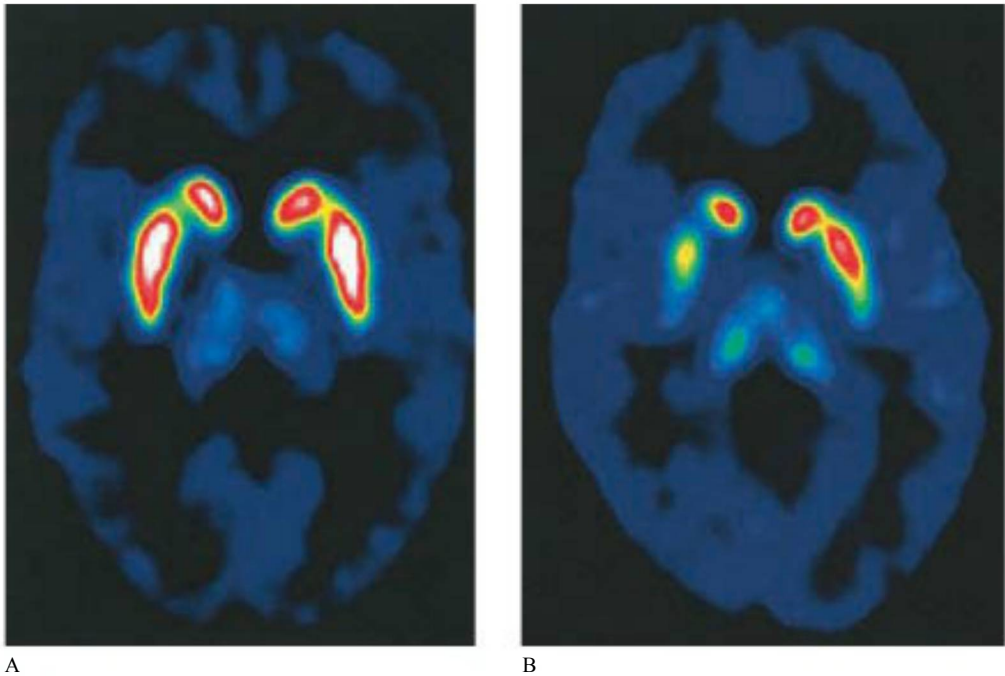
Los casos de diagnóstico erróneo suelen presentar AMS, PSP o vasculopatía subcortical. Cuando se realiza el diagnóstico de EP temprana, el médico debe tener presentes una serie de «banderas rojas» (Tabla 75.6) (v. Capítulo 23). La alteración cognitiva en el primer año suele plantear la posibilidad de que se trate de enfermedad de Alzheimer, de demencia con cuerpos de Lewy (DC Lewy), de DCB, de PSP o de DFTP. Los signos simétricos o prominentes de la línea media o los signos bulbares indican que pueden ser AMS o PSP. El trastorno temprano de la marcha con caídas apunta al diagnóstico de PSP o a la vasculopatía subcortical. La dependencia de una silla de ruedas en los 5 años siguientes al inicio de los síntomas es indicativa de PSP o de AMS. La hipotensión ortostática temprana o la incontinencia sugieren disfunción autónoma de AMS. La apnea del sueño grave o las respiraciones con suspiros o boqueos también indican AMS. La apraxia, sensación de miembro fantasma o pérdida de sensibilidad cortical pueden observarse en la DCB.

Los estudios sistemáticos de laboratorio no son útiles en el diagnóstico de la EP y su utilización debe dirigirse por otras indicaciones clínicas. Los estudios de neuroimagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) tampoco son útiles para diagnosticar la EP porque, por lo general, son normales o sólo se observan en ellos alteraciones mínimas. En ciertas ocasiones, las alteraciones en los estudios de neuroimagen pueden ser útiles para sugerir diagnósticos alternativos como la PSP o la AMS. El radiofármaco 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopa (F-dopa) es captado por las neuronas dopaminérgicas en la SN y metabolizado a 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamina. En las imágenes con tomografía por emisión de positrones (PET) empleando este agente radiofarmacéutico se ha observado una captación reducida de F-dopa en las terminales nerviosas dopaminérgicas del putamen y del caudado, de forma proporcional a la gravedad de la degeneración de la SN ipsilateral y los síntomas del hemisferio contralateral (Fig. 75.5). Aunque estas pruebas son contribuciones útiles a la investigación de la EP, no se dispone de ellas actualmente en clínica. La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) con radioligandos que marcan el transportador de la dopamina en las terminales nerviosas del estriado es otra herramienta diagnóstica, y en la actualidad se está estudiando su relevancia clínica. No existe un papel definido para las pruebas electrofisiológicas sistemáticas en el diagnóstico de la EP. Debido a que las causas genéticas identificadas son raras y es difícil interpretarlas para consejo genético, las pruebas de ADN no deben usarse de forma sistemática en el diagnóstico de la EP (Tan y Jankovic, 2006) (v. Tabla 23.7).

TABLA 75.6

«Banderas rojas» en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

Demencia temprana o importante
Signos simétricos
Alteración de la función bulbar
Trastorno temprano de la marcha
Caídas en el primer año de evolución
Dependencia de la silla de ruedas dentro de los primeros 5 años de evolución
Insuficiencia autónoma temprana
Apnea del sueño
Respiraciones boqueantes
Apraxia
Miembro extraño
Pérdida sensorial cortical

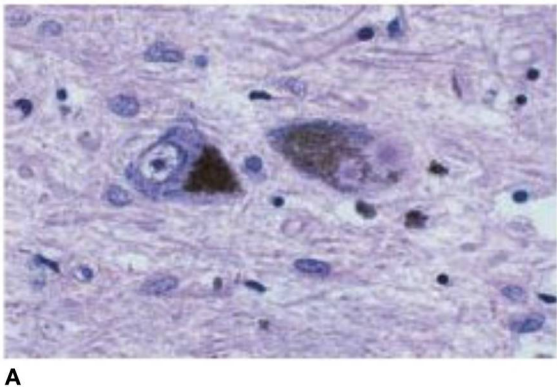


**FIGURA 75.5** Imagen de tomografía por emisión de positrones con ( $^{11}\text{C}$ )-RTI-32, que marca el transportador presináptico de la dopamina en un control sano (A) y en un sujeto con enfermedad de Parkinson en una fase temprana (B). Existe una captación reducida de forma asimétrica en la enfermedad de Parkinson, lo que indica la pérdida asimétrica de las neuronas dopaminérgicas presinápticas. (Cortesía de Mark Guttman, MD.)

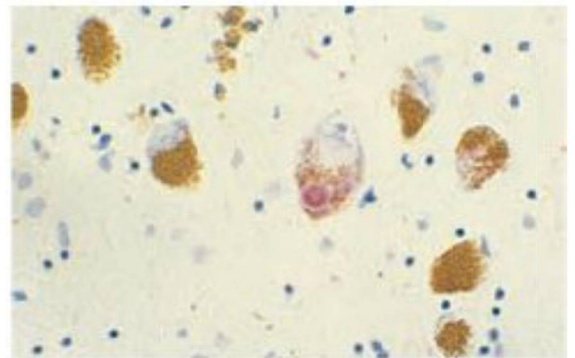
### Patología

Los cambios patológicos más notables en la EP se presentan en la SNr. La SN aparece pálida a la inspección visual. Entre los cambios microscópicos se incluyen pérdida neuronal, gliosis y presencia de pigmento extracelular. Las neuronas supervivientes pueden tener in-

clusiones citoplasmáticas características (Fig. 75.6). Las inclusiones, denominadas *cuerpos de Lewy*, poseen un centro eosinofílico denso y un halo pálido. Estos cuerpos contienen proteínas neurofilamentosas hiperfosforiladas, lípidos, hierro, ubiquitina y  $\alpha$ -sinucleína (Braak et al, 2006). Los núcleos pigmentados en cualquier situación en el tronco cerebral, incluyendo el *locus coeruleus*, núcleo dorsal



**A**



**B**

**FIGURA 75.6** Cuerpos de Lewy en el tronco cerebral. A, Sección de la sustancia negra con tinción con hematoxilina-eosina en la que se observa una neurona pigmentada que contiene dos cuerpos de Lewy. Cada uno de ellos es una inclusión citoplasmática eosinofílica con un halo, que desplaza la neuromelanina. B, Cuerpo de Lewy con inmunotinción de  $\alpha$ -sinucleína en una neurona de la sustancia negra. La proteína  $\alpha$ -sinucleína está teñida de rojo en esta preparación. (Cortesía de Elizabeth Cochran, MD.)



motor del vago y otros, pueden presentar también cuerpos de Lewy y cambios degenerativos característicos. La sustancia innominada y la columna celular intermediolateral de la médula espinal también están afectadas. Los pacientes con EP y demencia presentan una enfermedad con cuerpos de Lewy más difusa o una enfermedad de Alzheimer comórbida. Incluso el plexo intestinal mientérico y cardíaco de los pacientes con EP puede contener cuerpos de Lewy, lo que demuestra que la EP no es sólo una enfermedad del SNC.

## Etiología

Los estudios de gran número de pacientes con EP han indicado que la EP es una enfermedad multifactorial con probables determinantes genéticos y ambientales. Aunque la EP extremadamente hereditaria es infrecuente, existe una tendencia a la agregación familiar de la enfermedad. Los estudios con gemelos indican que la herencia desempeña un papel relativamente pequeño en la población en general, pero el componente hereditario es mayor si un gemelo comienza la enfermedad antes de los 50 años de edad (Tan y Jankovic, 2006). Además, los estudios de gemelos con PET indican que la mayoría de cogemelos monocigóticos de los pacientes con EP presentan disminuciones subclínicas de la innervación dopaminérgica, lo que potencia la evidencia de que puede existir una contribución hereditaria significativa sin tener en cuenta la edad de inicio de la enfermedad.

Aunque la mayoría de casos de EP parecen ser esporádicos, cada vez es más evidente que los factores genéticos poseen un papel importante en la patogenia, sobre todo si la EP se inicia antes de los 50 años (Hardy et al, 2006) (v. Tabla 23.7). Aproximadamente el 20-25% de los pacientes tienen, como mínimo, un familiar de primer grado con EP, y estos últimos tienen una probabilidad dos-tres veces superior que los familiares de los controles de desarrollar EP. La prueba más convincente de la contribución genética en la patogenia de la EP procede de informes de amplias familias multicasos con EP demostrada por autopsia y de herencia dominante. En un genoma de la familia Contursi de origen grecoitaliano se halló un marcador genético en el cromosoma 4q21-23 ligado al fenotipo de EP. Estudios posteriores identificaron, al menos, tres mutaciones diferentes en el gen *a-sinucleína* (*SNCA*), la primera forma monogenética de EP, denominada *PARK1* (v. Tabla 23.7). Además de las manifestaciones comunes de la EP, esta familia presentó demencia, hipoventilación central grave, hipotensión ortostática, mioclonía prominente, incontinencia urinaria y afectación patológica de núcleos pigmentados del tronco encefálico, hipocampo y neocórtex temporal. Más adelante, con la aplicación de la amplificación de PCR en tiempo real cuantitativa del gen *SNCA* se demostró que algunas familias con un genotipo de EP, originalmente denominado *PARK4*, tenían una duplicación y triplicación del gen, con un incremento importante de la cantidad de proteína *a-sinucleína*. Por tanto, una sobreexpresión de *alfa-sinucleína* puede causar una enfermedad neurodegenerativa con manifestaciones superpuestas con EP, DC Lewy y AMS. Basándose en la detección, en toda la región codificadora del gen en un gran número de pacientes con EP se ha demostrado que la mutación en el gen *SNCA* es una rara causa de EP.

El descubrimiento de un ligamiento entre una forma autosómica recesiva, de inicio juvenil, que responde a levodopa, a un *locus* en el cromosoma 6q25.2-27 condujo a la identificación posterior de numerosas mutaciones en el gen denominado parkina (*PARK2*). Este gen de 500 kbases, de 12 exones, codifica una proteína de 465 aminoácidos con actividad E3 ubiquitina-ligasa por interacción con la enzima conjugadora de ubiquitina UbcH7 (E2). Asociada con el complejo de Golgi, se cree que la proteína parkina también interviene en el trans-

porte vesicular. La parkina posee una alta unión a varias proteínas y microtúbulos, cuya alteración en pacientes con mutaciones de la parkina afecta al transporte vesicular y puede contribuir a la degeneración nigroestriatal (Feng, 2006). Mientras que la parkina normal interviene en la ubiquitinación y la posterior degradación de ciertas proteínas por los proteosomas, la proteína parkina mutada pierde su actividad y, por tanto, puede causar una acumulación de proteínas, lo que produce la muerte de células neurales selectivas sin formación de cuerpos de Lewy. Además de las manifestaciones comunes de la EP, los pacientes con *PARK2* presentan otras manifestaciones atípicas, como hiperreflexia, distonía, temblor de piernas, disfunción autónoma, neuropatía periférica axonal sensitiva, beneficio importante del sueño, discinesias inducidas por levodopa, psicosis, y otros problemas psiquiátricos y conductuales (Deng et al, 2006). Aunque se ha identificado *PARK2* en pacientes con un inicio tardío, hasta la mitad de los pacientes con EP que se inicia antes de los 40 años presentan mutaciones de la parkina.

Un número creciente de genes nuevos se han visto implicados en la patogenia de la EP. Se ha encontrado un *locus* de EP en el cromosoma 2p13 (*PARK3*) en raras familias europeas con una edad media de inicio de 61 años. Aunque algunos miembros de las familias presentaban una demencia importante, la autopsia en algunos casos confirmó los signos patológicos habituales de EP, como la presencia de cuerpos de Lewy. Otra prueba de que la afectación de la degradación de proteínas normales es un mecanismo importante de neurodegeneración en la EP es el hallazgo de una mutación en el gen de la enzima de desubiquitinación ubiquitina hidroxilasa L1 (*UCH-L1*) en el 4p14 en una familia alemana con EP autosómica dominante (*PARK5*). Se identificaron mutaciones en el gen de supuesta cinasa inducida por PTEN 1 (*PINK1*) en el cromosoma 1p36 en familias con parkinsonismo de inicio temprano autosómico recesivo (*PARK6*). El gen *PINK1* codifica una supuesta serina-treonina cinasa localizada en la mitocondria, lo que confirma el papel del estrés oxidativo en la patogenia de la EP. La edad media de inicio es la cuarta década de la vida, y el curso es bastante benigno, asociado con discinesias inducidas por levodopa. Estas manifestaciones clínicas son similares a las de otra forma autosómica recesiva de EP (*PARK7*), localizada en la misma región cromosómica, en el gen *DJ-1*. Además de la lenta progresión y la respuesta buena y prolongada a la L-dopa, los pacientes con una mutación *DJ-1* pueden presentar blefaroespasmos, distonía en las piernas, ansiedad y complejo parkinsonismo-demencia-ELA. A diferencia de las mutaciones de parkina que pueden explicar hasta el 50% de los casos de EP de inicio juvenil, las mutaciones *DJ-1* explican aproximadamente un 1% de todos los casos de EP de inicio juvenil.

En una familia japonesa con EP habitual autosómica dominante, con penetrancia incompleta, se identificó al principio otro *locus*, localizado en 12p1.23-q13.11 (*PARK8*) y posteriormente se ha hallado que es la forma más común de EP familiar de inicio adulto. La enfermedad presenta un curso relativamente benigno; se inicia con temblor unilateral de las manos o de las piernas, sin déficit cognitivo; los pacientes responden bien a la administración de levodopa. Entre otros fenotipos clínicos se incluyen parkinsonismo con demencia, alucinaciones, disautonomía, amiotrofia o ambos, además de temblor esencial habitual. En los estudios de autopsias se demuestra una afectación variable, que oscila entre cuerpos de Lewy, afectación de ovillos tau-neurofibrilares y ausencia de cambios patológicos. El gen responsable de *PARK8* en 12p11.2-ql 3.1, denominado *LRRK2* (cinasa rica en repeticiones de leucina 2), pertenece a la familia de proteína ROCO e incluye un dominio de proteína cinasa de la clase MAPKKK y otros dominios funcionales mayores. El producto génico,

una proteína que recibe el nombre de *dardarina* (de la palabra en euskera dardara que significa temblor), es una proteína nueva que probablemente funciona como una cinasa citoplásmica que participa en la fosforilación de proteínas, como  $\alpha$ -sinucleína y tau. *LRRK2* está estrechamente asociado con varias estructuras de la membrana y vesiculares, orgánulos unidos a membrana y microtúbulos, lo que indica su papel en el transporte vesicular y en el recambio de membranas y proteínas, incluida la vía de degradación lisosómica. Esta mutación es muy frecuente en personas con EP de origen norteafricano y en judíos asquenazíes. La penetrancia es bastante variable, y se han descrito muchos casos de ancianos con la mutación y sin signos de EP. La penetrancia variable y el creciente número de genes causales y de susceptibilidad, junto con el mayor número de pruebas de ADN de las que se dispone comercialmente, tienen implicaciones evidentes en el consejo genético (Tan y Jankovic, 2006).

Las pruebas de las causas ambientales de la EP proceden sobre todo de dos fuentes: el descubrimiento fortuito de parkinsonismo en drogadictos por vía parenteral expuestos al contaminante MPTP y las asociaciones epidemiológicas de EP esporádica u otros parkinsonismos con cierto estilo de vida o exposiciones laborales. Hace más de 2 décadas el descubrimiento de que un grupo de drogadictos había desarrollado una forma de parkinsonismo grave respondía a la levodopa después de la administración parenteral de un análogo de la meperidina contaminado con la protoxina mitocondrial MPTP sugirió que las toxinas ambientales podían provocar la EP. El descubrimiento del parkinsonismo inducido por MPTP en humanos fue un acontecimiento importante en nuestra comprensión de la enfermedad porque indicó la existencia de una clase de toxinas ambientales que podían ser importantes en casos de enfermedad esporádica. Aunque la MPTP produjo el desarrollo de modelos reproducibles de la enfermedad en distintas clases de animales, su papel en la enfermedad humana se limita a un grupo de casos en drogadictos y en pocos más. Algunos estudios desconcertantes han confirmado que ciertos pesticidas como el paraquat y la rotenona pueden producir la patología de la EP en animales, pero su papel en la enfermedad humana continúa sin definirse (Fleming y Chesselet, 2006).

Los estudios epidemiológicos indican que la exposición a metales o a toxinas orgánicas ambientales puede asociarse con un riesgo aumentado de presentación de la EP o a una edad más temprana en su inicio (De Lau y Breteler, 2006). Los estudios de casos y controles han referido que el riesgo de EP se incrementa en las personas que han trabajado en la industria agrícola, que han estado expuestas a pesticidas o que tienen una lesión cerebral importante mantenida. Aunque la exposición a las soldaduras parece predisponer a un inicio temprano de la EP con respuesta a la levodopa, posiblemente como resultado del envenenamiento por manganeso, es una hipótesis controvertida (Jankovic, 2005b). Por otra parte, el riesgo de desarrollar EP parece ser menor en las personas que son grandes consumidores de alimentos ricos en antioxidantes, así como en los bebedores de café y en los individuos fumadores (Evans et al, 2006). Estos estudios epidemiológicos no han observado la relación con la etiopatogenia de la EP.

## Tratamiento

Antes de hablar del tratamiento de la EP, es importante aceptar que la evaluación cuantitativa de los síntomas clínicos y de la evolución es un componente esencial de los ensayos clínicos. La Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) sigue siendo una de las herramientas más importantes para cuantificar básicamente los síntomas

motores de la EP y también se usa para representar de forma gráfica el curso de la enfermedad (Jankovic, 2005a). Esta escala se está revisando hoy día para esclarecer algunas ambigüedades de la versión original e incluir los síntomas no motores asociados con la EP. Un período preclínico que dura años y una tasa de progresión lenta, junto con un mayor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, hacen de la EP una candidata ideal para el diseño de estrategias terapéuticas neuroprotectoras (Olanow y Jankovic, 2005) (Tabla 75.7). Sin embargo, los estudios de neuroprotección sobre este punto han sido algo desesperanzadores. El primer estudio (y el más amplio) sobre neuroprotección, DATATOP, distribuyó, de forma aleatoria, a los pacientes con EP temprana para recibir tratamiento con placebo, tocoferol, selegilina (deprenilo) o ambos, utilizando el tiempo hasta el cual los pacientes necesitaban un tratamiento dopaminérgico sintomático potente, levodopa, como objetivo para la progresión de la enfermedad. El inhibidor selectivo de la MAO-B selegilina retrasó, de forma satisfactoria, este objetivo, aunque la interpretación del estudio se vio alterada por sus propiedades antiparkinsonianas y antidepressivas, así como por los efectos potenciales de sus metabolitos anfetamínicos. Aunque en algunos ensayos clínicos (Palhagen et al, 2006) se han indicado los efectos modificadores de la enfermedad de la selegilina, deben realizarse más estudios antes de poder llegar a la conclusión de que ésta es neuroprotectora en la EP. Se ha observado que la rasagilina, otro inhibidor de la MAO, posee un beneficio sintomático moderado, pero aún se están estudiando sus efectos en la progresión de la enfermedad. En un ensayo multicéntrico de 26 semanas denominado TEMPO (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients), la monoterapia con rasagilina (1-2 mg al día) redujo de manera significativa la puntuación UPDRS total en comparación con la administración de placebo, sin que se detectaran efectos adversos importantes. Después de un período inicial de 6 meses de estudio, 380 sujetos del TEMPO entraron en una fase de tratamiento activo de 6 meses en los que tomaron 2 mg/día de rasagilina. Este diseño aleatorizado, de inicio retardado, intentó distinguir entre los efectos a corto y a largo plazo de la medicación. El fármaco fue muy bien tolerado y los sujetos tratados con rasagilina, a dosis de 1 y 2 mg/día durante un año, tuvieron un menor deterioro funcional que los sujetos cuyo tratamiento se retrasó 6 meses. El análisis limitado

TABLA 75.7

### Enfoques que podrían aplicarse para la neuroprotección en la enfermedad de Parkinson

MECANISMO	POTENCIALES ENFOQUES NEUROPROTECTORES
Estrés oxidativo	Antioxidantes (p. ej., inhibidores de la monoaminoxidasa, coenzima Q <sub>10</sub> )
Alteración de la función mitocondrial	Coenzima Q <sub>10</sub> , creatina
Excitotoxicidad	Antagonistas del glutamato (p. ej., riluzol)
Activación de la caspasa	Inhibidores de la caspasa (p. ej., mlncicilina)
Apoptosis	Agentes antiapoptóticos (p. ej., Inhibidores de la cinasa de linaje mixto)
Inflamación	Fármacos antiinflamatorios
Deficiencia de trofinas	Neurotrofinas

a los sujetos que completaron los primeros 6 meses, doble ciego y que no requirieron tratamiento dopaminérgico, también detectó un efecto terapéutico beneficioso. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó en 2006 la rasagilina como monoterapia inicial en la EP temprana y como terapia complementaria de la levodopa en la enfermedad de moderada a avanzada, pero no está indicada para modificar la progresión de la EP. La dosis inicial es de 0,5 mg/día; si la respuesta no es satisfactoria, pero el paciente tolera el fármaco, puede aumentarse la dosis a 1 mg/día.

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de tres dosis de coenzima Q<sub>10</sub> se indicó un retraso del descenso de la función en el grupo tratado con 1.200 mg/día. Este hallazgo justifica que se realice un estudio adicional en un grupo más amplio de sujetos de investigación. Varios estudios que comparaban los efectos de la combinación carbidopa-levodopa y AD (pergolida, pramipexol y ropirinol) sobre el deterioro de los marcadores de neuroimagen funcional de la función dopaminérgica presináptica en la EP temprana indicaban una pérdida de neuronas dopaminérgicas más lenta en los pacientes tratados con AD que con levodopa. Aunque estos estudios indican que los AD, introducidos pronto en el curso del tratamiento de la EP, pueden no sólo retrasar las complicaciones relacionadas con la levodopa, sino que también pueden retrasar la progresión de la enfermedad, es difícil interpretar los datos clínicos y de imagen de los que se dispone, y no son suficientes para confirmar la conclusión de que los AD poseen efectos modificadores de la enfermedad en la EP.

*Tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson.* Se dispone de seis tipos de fármacos para el tratamiento sintomático de la EP: anticolinérgicos, amantadina, levodopa, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y AD (Tabla 75.8). Los anticolinérgicos como el trihexifenidil y la benzotropina antagonizan los efectos de la acetilcolina en los

receptores muscarínicos postsinápticos interneuronales del estriado. Estos fármacos reducen el temblor y la rigidez, pero no tienen efectos sobre la bradicinesia. La toxicidad se relaciona con el antagonismo de la acetilcolina en los receptores centrales, que provoca confusión, y en los receptores periféricos, que causa visión borrosa, boca seca, estreñimiento y retención urinaria. Aunque la amantadina se encuentra disponible desde hace casi 4 décadas (fue comercializada al principio como un fármaco antiviral), sus mecanismos antiparkinsonianos no se comprenden por completo. Se ha considerado que estimula la liberación de los depósitos endógenos de dopamina, que bloquea la recaptación de dopamina desde la hendidura presináptica y que tiene propiedades anticolinérgicas. Sin embargo, recientemente se ha observado que presenta propiedades antiglutamatérgicas y, de este modo, es el único fármaco antiparkinsoniano que mejora la discinesia inducida por la levodopa.

La combinación de levodopa con carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa ácida aromática que previene su metabolismo periférico, reduce de forma importante sus efectos adversos periféricos, sobre todo las náuseas. La eficacia antiparkinsoniana global de la levodopa es tan espectacular y previsible que se emplea una respuesta terapéutica positiva para definir la propia enfermedad. Entre los efectos adversos de la levodopa se incluyen náuseas y vómitos, hipotensión ortostática, sedación, confusión, alteraciones del sueño, alteraciones de los fenómenos de los sueños, alucinaciones y discinesias.

Existen varios AD de acción directa, como bromocriptina, pergolida, pramipexol y ropirinol. La apomorfina, un AD no ergótico, es hidrosoluble y lipofílica y, por tanto, adecuada para la administración intravenosa, subcutánea, sublingual, intranasal o transdérmica. En 2004, la FDA aprobó la apomorfina en inyección aguda, intermitente, subcutánea para el tratamiento de la hipomovilidad de los episodios *off* (deterioro de fin de dosis y episodios *on/off* imprevisibles) asociada con la EP. Cabergolina, lisurida y piribedilo no se encuentran disponibles en Estados Unidos para el tratamiento de la EP. Los AD poseen efectos secundarios similares a los de la levodopa, aunque la hipotensión ortostática, la somnolencia y las alucinaciones son más comunes o graves. Los AD derivados del cornezuelo del centeno (pergolida y cabergolina) se han asociado con un riesgo aumentado de presentación de fibrosis valvular cardíaca o pleuropulmonar, y deben emplearse con precaución en la EP (Zanettini et al, 2007). La monoterapia con AD se asocia con una incidencia muy baja de discinesia. Para el tratamiento de la EP también se dispone de agentes que interaccionan con el metabolismo de levodopa o dopamina (Fig. 75.7).

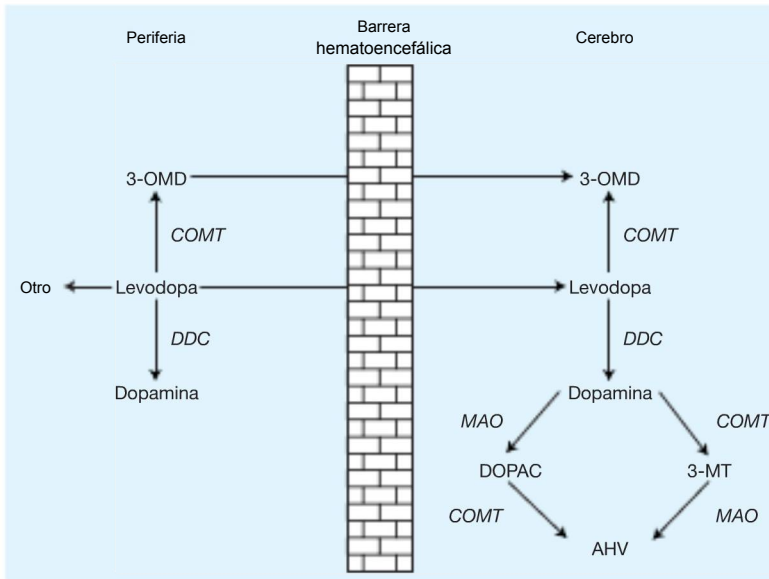
La selegilina y la rasagilina bloquean la degradación de dopamina dependiente de la MAO-B y tienen efectos moderados en la potenciación de la acción de la L-dopa.

La FDA aprobó una nueva formulación de selegilina en 2006 como tratamiento adjunto a la L-dopa en el tratamiento de la EP. Zydys se formula en un comprimido liofilizado que contiene 1,25 mg de selegilina de rápida disolución, que hace que  $T_{\text{máx}}$  sea sólo de 15 minutos, cuatro veces más corta que la selegilina convencional (Clarke y Jankovic, 2006). Es especialmente útil para pacientes con problemas de deglución. Además, la absorción gástrica evita el extenso metabolismo de primer paso en el hígado y, por tanto, la concentración de metabolitos tipo anfetamina es mucho menor. En un estudio controlado con placebo de 3 meses de pacientes con EP que tenían fluctuaciones motoras relacionadas con la L-dopa, zydys selegilina se asoció a una reducción de 2,2 horas en el número total de horas *off* en comparación con el placebo, y el número de horas sin discinesias aumentó 1,8 horas.

TABLA 75.8

Fármacos antiparkinsonianos utilizados con frecuencia

FÁRMACO	DOSIS DE INICIO HABITUAL	DOSIS DIARIA HABITUAL
ANTICOLINÉRGICOS		
Trihexifenidil	1 mg	2-12 mg
Benzotropina	0,5 mg	0,5-6,0 mg
Biperidina	1 mg	2-16 mg
Amantadina	100 mg	100-300 mg
LEVODOPA (CON CARBIDOPA)		
Liberación inmediata	100 mg	150-800 mg
Liberación controlada	100 mg	200-1.000 mg
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS		
Bromocriptina	1,25 mg	15-40 mg
Pergolida	0,05 mg	2-4 mg
Pramipexol	0,375 mg	1,5-4,5 mg
Ropinirol	0,75 mg	8-24 mg
Cabergolina	0,25 mg	0,25-4,0 mg
INHIBIDORES DE LA CATECOL-O-METILTRANSFERASA		
Entacapona	200 mg con cada dosis	200 mg con cada dosis
Tolcapona	300 mg	600 mg



**FIGURA 75.7** Metabolismo central y periférico de la L-dopa y de la dopamina.

AHV: ácido homovanílico;  
COMT: catecol-O-metiltransferasa;  
DDC: dopa-descarboxilasa;  
DOPAC: ácido hidroxfenilacético;  
MAO: monoaminooxidasa;  
3-MT: 3-metiltirosina;  
3-OMD: 3-O-metildopa.

Los ICOMT (entacapona y tolcapona) bloquean la degradación periférica de la levodopa periférica y la degradación central de levodopa y dopamina (tolcapona), lo cual incrementa las concentraciones centrales de levodopa y de dopamina. La hepatotoxicidad asociada con la tolcapona ha limitado su empleo. Existe una triple terapia combinada que contiene levodopa, carbidopa y entacapona en pacientes con EP moderadamente avanzada. El papel principal de los ICOMT es prolongar los efectos de la levodopa; por tanto, son útiles como tratamiento complementario en pacientes con fluctuaciones motoras relacionadas con la levodopa. Además de aumentar las discinesias relacionadas con la levodopa, los ICOMT pueden causar náuseas, hipotensión postural, diarrea y coloración naranja de la orina, aunque en general son bien tolerados.

El tratamiento farmacológico de los síntomas debe iniciarse cuando el paciente se da cuenta de la incapacidad social, laboral o funcional relacionada con los síntomas de la EP. Estudios prospectivos han referido que aproximadamente el 70% de los pacientes con EP precisarán tratamiento de los síntomas en los primeros 2 años del inicio de la enfermedad. Los tratamientos menos potentes, como selegilina, rasagilina y amantadina, pueden ser útiles en el tratamiento inicial, aunque la CD-LD o los AD son los fármacos de elección cuando se indica un tratamiento más potente. La elección entre CD-LD y AD para el tratamiento inicial sigue siendo un aspecto controvertido. Existe un acuerdo universal de que la CD-LD es el fármaco más potente y mejor tolerado en el arsenal terapéutico moderno para la EP, aunque también hay aspectos preocupantes sobre la posibilidad de que podría ser tóxica para las neuronas dopaminérgicas y que facilita el desarrollo de fluctuaciones motoras.

El argumento de que la levodopa podría ser tóxica para las neuronas dopaminérgicas se basa en el hallazgo de que el metabolismo de la dopamina aumenta el estrés oxidativo y en la observación de que la levodopa es tóxica en los cultivos de neuronas mesencefálicas in vivo. No existe una evidencia in vivo, en animales de laboratorio, de que la levodopa acelere la progresión de la enfermedad y es difícil reconciliar el potencial de la toxicidad por la dopamina con el hecho

obvio de que el fármaco prolonga la vida en los pacientes con EP. Un estudio de 9 meses de duración, denominado ELLDOPA, comparó diferentes dosis de levodopa con placebo y no observó pruebas de la toxicidad causadas por el fármaco.

La experiencia clínica con el tratamiento de la EP mediante CD-LD indica que existe un aumento progresivo en la prevalencia de las fluctuaciones motoras relacionadas con el fármaco (deterioro de fin de dosis, discinesia) con el tiempo y que la mitad de los pacientes presentan deterioro de fin de dosis y una tercera parte presentan discinesias en los 2 años siguientes al inicio de la terapia con levodopa. El deterioro de fin de dosis se debe a la pérdida de depósito de dopamina en el estriado por pérdida de terminaciones nigroestriatales. Los experimentos en modelos animales relacionan el desarrollo de discinesia con cambios en la sensibilidad de los receptores de glutamato en el estriado por estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos en el estriado. La estimulación continua de los receptores dopaminérgicos con levodopa o con AD de acción prolongada previene o invierte este fenómeno. Se diseñaron varios ensayos clínicos para estudiar si la estimulación más sostenida de los receptores dopaminérgicos conseguida con los AD (pergolida, pramipexol y ropirrol) tenía menos probabilidades de inducir fluctuaciones motoras y discinesia que el tratamiento con levodopa de semivida más corta. Los estudios demostraron que la eficacia de levodopa para tratar los síntomas primarios de la EP fue superior a la de los AD. Además, la levodopa fue mejor tolerada que los AD, que causaron más edema, somnolencia y alucinaciones que la levodopa (Tabla 75.9). Sin embargo, el riesgo de discinesia o de fluctuaciones motoras se redujo de manera sustancial en el grupo de monoterapia con AD e incluso en sujetos que finalizaron el estudio con levodopa y AD. En este momento, continúa sin esclarecerse si el retraso en el desarrollo de las fluctuaciones y de las discinesias tempranas se debe a la menor eficacia y tolerancia y al mayor gasto de los agonistas. De forma clara, en la segunda década del tratamiento, todos los pacientes toman levodopa, frecuentemente en combinación con AD, y todavía no está claro si el tratamiento inicial influye en la función global



TABLA 75.9
 Frecuencia de los efectos secundarios habituales en los estudios comparativos entre los agonistas dopaminérgicos y la levodopa

EFFECTO SECUNDARIO	ROPINIROL (%)	PRAMIPEXOL (%)	LEVODOPA (%)
Náuseas	48,6	36,4	43,1
Somnolencia	27,4	32,4	18,2
insomnio	25,1	25,8	22,8
Vértigo	20,1	25,8	21,6
Alucinaciones	17,3	9,3	3,3
Depresión	14,5	15,2	17,9
Cefaleas	14,0	20,5	16,7
Edema	14,0	17,9	6,8
Ansiedad	11,7	11,3	7,9
Hipotensión ortostática	11,7	6,0	11,2
Estreñimiento	9,5	20,5	12,6

o en la calidad de vida a largo plazo. En numerosos centros especializados, los pacientes menores de 70 años, sanos y sin alteraciones cognitivas, son tratados, en primer lugar, con AD, y los que presentan problemas de salud, alteraciones cognitivas y son más ancianos inician el tratamiento con levodopa.

Sin tener en cuenta el tratamiento inicial, virtualmente todos los pacientes con EP experimentan una evolución de su respuesta a la levodopa que incluye deterioro de fin de dosis y otras fluctuaciones motoras. Al analizar la descripción de la respuesta del paciente a la medicación, es importante conocer la gravedad de los síntomas por la mañana al levantarse y la magnitud y duración del beneficio de cada dosis de antiparkinsoniano. La utilidad de la información histórica puede aumentar mediante la educación cuidadosa del paciente con respecto al reconocimiento de los síntomas y el desarrollo de un vocabulario compartido por ambos. Completar las pautas diarias de acciones motoras (Fig. 75.8) ayuda tanto al paciente como al médico a reconocer los patrones de respuesta motora y ajustar, según ellos, los fármacos.

El deterioro *de fin de dosis* es el tipo más frecuente de fluctuación motora. Es el regreso predecible del parkinsonismo previamente a la nueva dosis programada de fármaco antiparkinsoniano. El fenómeno *on-off* es la reaparición impredecible del parkinsonismo en el momento en que las concentraciones centrales de fármacos antiparkinsonianos se considera que se encuentran dentro del intervalo terapéutico planteado como objetivo. El fenómeno *on retardado* es la prolongación del tiempo necesario para que aparezca el efecto del fármaco antiparkinsoniano. El *fallo de la dosis* es la incapacidad completa para desarrollar una respuesta favorable a un incremento de la dosis dopaminérgica. Los fenómenos *off relacionados con las proteínas* se presentan cuando el transporte de la levodopa a través de la pared intestinal se ve impedido por la competencia de este transporte facilitado por importantes cantidades de aminoácidos neutros. Varias discinesias pueden complicar aún más la respuesta a la levodopa. Las *discinesias de dosis máximas* suelen ser, habitualmente, movimientos estereotipados o coreiformes que se presentan en el momento máximo de la respuesta terapéutica; los movimientos distónicos se observan con menor frecuencia. La *distonía del periodo off* aparece, de forma habitual, por la mañana en el pie más gravemente afectado antes de administrar las primeras dosis diarias, y reaparece, en ocasiones, durante el fenómeno de deterioro de fin de dosis. Las *discinesias bifásicas* son, habitualmente, movimientos discinéticos de gran amplitud del hemicuerpo inferior durante el periodo de incremento y descenso de las concentraciones de levodopa.

El médico, armado con unos pocos principios básicos y sentido común, puede, habitualmente, suavizar las fluctuaciones de la mayoría de los pacientes con una selección adecuada de fármacos y de dosis (Tabla 75.10). El retraso del inicio del beneficio terapéutico puede ser acelerado si se evita o se reduce la ingestión de proteínas o se rompe el comprimido de levodopa y se mezcla con una bebida carbonatada. La duración del beneficio aumenta con la dosis creciente o cuando se bloquea el metabolismo de la dopamina con un inhibidor de la MAO o con un inhibidor de la COMT. El paciente frágil con fluctuaciones motoras y discinesia puede sentirse mejor con dosis de levodopa menores y más frecuentes. En un ensayo doble ciego de 18 semanas sobre 687 pacientes asignados aleatoriamente para recibir rasagilina una vez al día (1,0 mg), entacapona (200 mg con cada dosis de levodopa) o placebo (Lasting Effect in Adjunct Therapy with Rasagiline Given Once Daily o ensayo LARGO), rasagilina y entacapona redujeron el tiempo *off* 1,2 horas, en comparación con el placebo (reducción 0,4 h;  $p = 0,0001$ ) y la dosis diaria media de levodopa se redujo 24,3 mg/día con rasagilina y 19,2 mg/día con entacapona, y aumentó 5,5 mg al día con placebo. En otras variables se observó que la rasagilina fue superior al placebo y a la entacapona en la reducción de la puntuación motora UPDRS y al menos tan eficaz como la entacapona en la reducción del tiempo *off*. En el ensayo PRESTO (The Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of «Off»), los pacientes con fluctuaciones motoras tratados con 1 o 0,5 mg/día de rasagilina tuvieron una reducción del 29% (1,85 h) y del 23% (1,41 h), respectivamente, en el tiempo *off* en comparación con el valor basal. También se ha observado que la rasagilina mejora la calidad de vida de los pacientes con EP temprana (Biglan et al, 2006).

Además de la respuesta fluctuante habitual de la EP moderada, los pacientes con enfermedad avanzada pueden haber adquirido síntomas motores resistentes a la levodopa, como congelación, alteración progresiva de la marcha, disartria y disfagia y caídas recidivantes. Otras características de la enfermedad avanzada, que incluyen la alteración cognitiva, la disfunción autónoma y las complicaciones psiquiátricas, pueden limitar los tipos y las dosis de los fármacos tolerados. La *congelación* es la inmovilidad súbita de los pies mientras se camina, frecuentemente con caídas, que puede observarse en el periodo *off* o en el periodo *on*. Aunque la congelación en el periodo *off* mejora con la optimización de los fármacos, la congelación en el periodo *on* puede ser resistente al tratamiento. Las estrategias conductuales, como las indicaciones sensitivas, pueden ser de utilidad. La disfagia y la disartria son tratadas, con frecuencia, por logopedas, aunque la documentación existente de mejo-

1 Hora	Medicación	Comida	Dormir	Off	On	Discinesia
Medianoche -1:00			X			
1:00-2:00			X			
2:00-3:00			X			
3:00-4:00			X			
4:00-5:00			X			
5:00-6:00				X		
6:00-7:00	1 Sinemet ½ Mirapex	X		X		
7:00-8:00					X	
8:00-9:00					X	X
9:00-10:00				X		
10:00-11:00				X		
11:00 - mediodía	1 Sinemet ½ Mirapex	X		X		
13:00-14:00				X		
14:00-15:00					X	X
15:00-16:00	1 Sinemet			X		
16:00-17:00					X	
17:00-18:00		X			X	X
18:00-19:00					X	
19:00-20:00	1/2 Sinemet			X		
20:00-21:00					X	X
21:00-22:00					X	X
22:00-23:00				X		
23:00-medianoche		X				

**FIGURA 75.8** Muestra del diario de un paciente con enfermedad de Parkinson. En cada hora, éste indica si ha tomado fármacos antiparkinsonianos y cuáles han sido, y coloca una marca para indicar su estado motor durante la mayor parte de esa hora.

ría con estas técnicas es escasa. La alteración cognitiva aumenta, principalmente, con la edad del paciente y con la gravedad de la enfermedad. Los informes preliminares indican que los inhibidores de la colinesterasa podrían ser útiles en la demencia asociada con la EP, aunque estos estudios precisan de la confirmación mediante estudios controlados, de forma cuidadosa. La disfunción autónoma puede tratarse de forma conservadora, mediante suplementos de sal, fludrocortisona, midodrina para la hipotensión ortostática, fármacos urológicos para la alteración de

la disfunción vesical y cambios en la dieta para el estreñimiento. Las alucinaciones se presentan en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados; la pérdida de la perspectiva de que las visiones no son reales o de la apariencia del pensamiento psicótico señala una complicación particularmente incapacitante. Las alucinaciones mejoran, con frecuencia, mediante la administración de antipsicóticos atípicos como quetiapina y clozapina. Los inhibidores de la colinesterasa pueden reducir las alucinaciones en algunos casos. Los trastornos del sueño pueden responder

TABLA 75.10

Tratamiento de las fluctuaciones motoras relacionadas con fármacos en la enfermedad de Parkinson

DISIPACIÓN

- Ajustar la dosis de levodopa y el Intervalo entre las dosis
  - Acortar el Intervalo
  - Incrementos más reducidos, especialmente si la discinesia es un problema
  - Levodopa/carbídopa líquidas
- Añadir un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa
  - Entacapona
  - Tolcapona
- Añadir un agonista dopaminérgico
  - Amantadina
  - Selegilina

DISCINESIA

- Ajustar la dosis de levodopa y el intervalo entre las dosis
  - Incremento más reducido
  - Intervalo más corto, si es necesario
- Añadir un agonista de la dopamina y reducir la dosis de levodopa
- Añadir amantadina
- Añadir un antipsicótico atípico

DISTONIA MATUTINA

- Masticar o aplastar la primera dosis, tomarla con una bebida carbónica
- Añadir agonistas de la dopamina
- Añadir baclofeno
- Añadir anticolinérgicos
- Inyecciones de toxina botulínica

FLUCTUACIONES ON-OFF

- Identificación/tratamiento cuidadoso de las fluctuaciones predecibles
- Añadir agonistas de la dopamina

a los sedantes hipnóticos, a los antidepresivos tricíclicos o al tratamiento dopaminérgico nocturno. La somnolencia diurna excesiva puede responder al metilfenidato o al modafinilo.

*Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson.* A pesar de las décadas de experiencia con el tratamiento médico de la EP, numerosos pacientes con enfermedad moderada o avanzada presentan una escasa calidad de vida debido a la respuesta fluctuante a la medicación, a discinesia problemática o a síntomas que no responden a la levodopa. Por estas razones, ha resurgido el interés por los enfoques quirúrgicos en la alteración de la función motora de la EP. Entre los enfoques quirúrgicos con carácter paliativo se incluyen la destrucción estereotáctica de los núcleos cerebrales hiperactivos definidos fisiológicamente (talamotomía, palidotomía), la estimulación cerebral profunda (ECP) implantando generadores de pulso y la implantación de fuentes celulares de dopamina. Los procedimientos quirúrgicos destinados al propio proceso degenerativo incluyen el suministro de factores tróficos mediante la utilización de bombas implantables o mediante la terapia génica y el trasplante celular.

La talamotomía estereotáctica reduce o elimina el temblor en reposo contralateral y reduce la rigidez en el 75-85% de los pacientes, pero no tiene efectos sobre la bradicinesia, y las intervenciones bila-

terales pueden alterar el habla y la función cognitiva. La ECP talámica es eficaz de forma similar, pero los parámetros de estimulación pueden individualizarse según las necesidades del paciente y el procedimiento se tolera mejor y puede realizarse bilateralmente, sin efectos adversos graves (Perlmutter y Mink, 2006). La palidotomía posteroventral estereotáctica reduce, de forma eficaz, la discinesia contralateral inducida por levodopa y mejora, de forma discreta, la acinesia del estado *off*. La ECP palidal ha sido estudiada de forma limitada, pero su eficacia parece equivalente a la de las lesiones palidales estructurales. En un amplio estudio multicéntrico, 38 pacientes con ECP palidal bilateral presentaron reducciones significativas del tiempo *off*, y en la gravedad de la incapacidad durante dicho período, las discinesias mejoraron, aunque no pudo reducirse la dosis de levodopa. La ECP subtalámica se ha convertido en el procedimiento quirúrgico preferido en los pacientes con EP avanzada, a pesar de la falta de un ensayo aleatorizado bien diseñado sobre su eficacia en comparación con dos dianas. La estimulación del NST se asocia con una mejoría del 44-52% de la gravedad motora en el estado *off* y una mejoría más reducida en el estado *on*. A diferencia de otros procedimientos quirúrgicos, la ECP del NST permite la reducción de las dosis del fármaco antiparkinsoniano. En un estudio de 6 meses de 156 pacientes con EP avanzada aleatorizados a ECP del NST o tratamiento médico, la ECP del NST fue más eficaz que el tratamiento médico (Deuschl et al, 2006).

La supresión farmacológica de la excesiva estimulación del NST puede ser posible con una terapia génica que utiliza la dispensación por vector viral asociado con el ADN del ácido glutámico descarboxilasa, la enzima que sintetiza GABA. Esta técnica se encuentra en la actualidad en estudios preliminares en seres humanos. Se están estudiando moléculas tipo factor neurotrófico derivado de una línea de células gliales como posibles factores tróficos con potencial uso clínico. En los estudios iniciales de los autoinjertos de médula suprarrenal se observaron resultados poco esperanzadores y una morbilidad inaceptable. Los xenoinjertos parecen poco eficaces y están condicionados por la preocupación con respecto a la infección interespecies. El primer estudio aleatorizado controlado por cirugía simulada de trasplante fetal humano incluyó a 40 pacientes con EP avanzada. Estos pacientes fueron aleatorizados a cirugía simulada (orificios bilaterales sin penetración dural) o a la implantación de tejido obtenido de dos cerebros fetales por lado. A pesar de los cambios observados en la PET que confirmaron los incrementos en la innervación dopaminérgica y las pruebas autópsicas de supervivencia celular, no se observó mejoría en los objetivos primarios, una determinación global de la mejoría. Algunos pacientes desarrollaron discinesias o distonía, incluso sin estimulación dopaminérgica exógena, que requirieron cirugías posteriores. Por el momento está claro que, sin mejoras importantes, no es probable que el trasplante fetal humano sea una intervención útil para tratar la EP.

A diferencia del tipo de enfoque quirúrgico, la neurocirugía para la EP sólo debe ser realizada por neurocirujanos funcionales experimentados en centros con equipos multidisciplinares que incluyen neurólogos especializados en los trastornos del movimiento, psicólogos y otro personal de apoyo. La selección de pacientes es muy importante. Los mejores resultados quirúrgicos se consiguen en pacientes jóvenes, sin alteración cognitiva, con una importante respuesta al tratamiento dopaminérgico y una función satisfactoria en el estado *on*.

Atrofia multisistémica

La atrofia multisistémica (AMS) es una designación diagnóstica relativamente nueva en la que se incluyen trastornos con diversas com-

binaciones de rasgos piramidales, extrapiramidales, cerebelosos y autónomos. Originalmente conocido como *síndrome de Shy-Dra-ger*, la AMS se subdivide en dos grandes categorías según la manifestación clínica predominante. La AMS predominantemente parkinsoniana, *AMS-P*, sustituye al término *degeneración nigroestriatal*. La AMS cerebelosa, *AMS-C*, sustituye a la ahora obsoleta *atrofia olivopontocerebelosa*.

La AMS es bastante más infrecuente que la EP, con una prevalencia de 4-5 casos por 100.000 personas. Puede ser difícil diferenciar la EP de este trastorno neurodegenerativo esporádico, con una edad media de inicio de 54 años, sobre todo en las primeras fases. Los signos más comunes en casos confirmados patológicamente son parkinsonismo (87%), disfunción autónoma (74%), ataxia cerebelosa (54%) y signos piramidales (49%). A diferencia de la EP, la AMS-P suele presentarse con parkinsonismo simétrico, con frecuencia sin temblor, con inestabilidad temprana y caídas. La mayoría de pacientes acaban postrados en una silla de ruedas a los 5 años del inicio. Muchos pacientes desarro-

llan flexión del cuello (Fig. 75.9) y otras posturas anormales, como inclinarse a un lado (síndrome de Pisa) y contracturas. Otras manifestaciones características de la AMS incluyen disartria hipocinética temprana, mioclonía distal, boqueos involuntarios o suspiros profundos cuando está despierto, apnea durante el sueño y estridor. Entre los signos autónomos se incluyen manos y pies fríos con coloración azulada de las extremidades distales, hipotensión ortostática, incontinencia e impotencia. Los síntomas autónomos, especialmente la disfunción sexual, y el TCR pueden preceder años o incluso décadas al inicio de los síntomas motores. Los pacientes con AMS-C tienen parkinsonismo con signos cerebelosos importantes, en especial marcha atáxica de amplia base de sustentación. Aunque puede haber una respuesta positiva a la levodopa, suele ser de corta duración y se asocia con frecuencia con discinesia facial y oromandibular.

Las pruebas clínicas para la disfunción autónoma pueden ser útiles en el diagnóstico o en el tratamiento. Las pruebas de los reflejos cardiovasculares, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca en



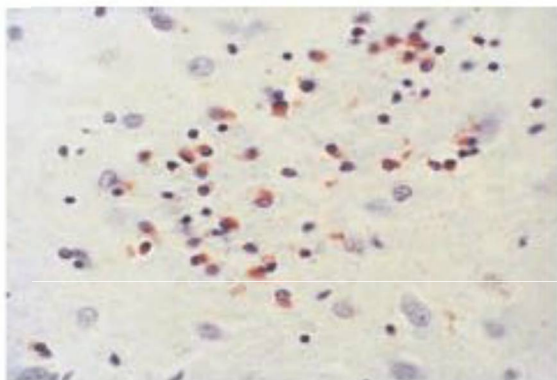
**FIGURA 75.9** Imágenes fijas de vídeos tomados con una diferencia de 5 años en una mujer con parkinsonismo simétrico y escasa respuesta a la levodopa. Las imágenes ilustran el desarrollo de la desviación anterior del cuello, indicativa de atrofia multisistémica parkinsoniana.



reposo y durante la respiración forzada, así como los cambios en la presión arterial durante la inclinación de la cabeza hacia arriba, pueden ayudar a establecer el diagnóstico de AMS. La ausencia de la respuesta de la hormona de crecimiento a los estímulos con clonidina y la denervación observada en la electromiografía (EMG) del esfínter rectal también son hallazgos característicos. En las exploraciones cerebrales con RM potenciadas en T2 puede observarse una hiperintensidad en el borde lateral del putamen dorsolateral, con una disminución de la señal en el interior del putamen. La hiperintensidad cruciforme dentro de la protuberancia, el *signo de la cruz caliente*, puede ser también un signo importante.

En la autopsia, los cerebros con AMS tienen una pérdida neuronal y gliosis en el estriado, SN, *locus coeruleus*, oliva inferior, núcleo pontino, células de Purkinje, columna celular intermediolateral y el núcleo de Onuf en la médula espinal sacra (Ozawa et al, 2004). Las inclusiones citoplasmáticas gliales que contienen  $\alpha$ -sinucleína (Fig. 75.10) son el signo histológico más característico, relacionando los diferentes tipos de AMS. Existe una grave depleción de neuronas colinérgicas en el núcleo pedunculopontino y en el núcleo tegmentario laterodorsal. La etiología de la AMS continúa siendo desconocida, pero los factores genéticos no parecen tener un papel importante.

El tratamiento de la AMS es muy difícil. No existen intervenciones específicas y las terapias asintomáticas proporcionan, sólo, un alivio parcial de la incapacidad. El parkinsonismo puede responder a la levodopa, sobre todo al inicio del curso de la enfermedad, aunque los resultados no son ni notables ni mantenidos. Los AD no son útiles y pueden ser escasamente tolerados debido a la hipotensión ortostática. No existe un tratamiento eficaz para los signos cerebelosos. La hipotensión ortostática puede mejorar con medidas neurofarmacológicas como el aporte de sal y de agua de forma no restrictiva, medias compresivas y dormir con la cabeza elevada, aunque la mayoría de las personas requieren farmacoterapia con fludrocortisona, midodrina u otros fármacos. El tratamiento de la hipotensión ortostática empeora, con frecuencia, la hipertensión supina. Incluso en las mejores manos, la AMS muestra un peor pronóstico, con una media de supervivencia de 7-9 años.



**FIGURA 75.10** Inmunotinción por  $\alpha$ -sinucleína en la que se observa una inclusión citoplasmática glial en los ganglios basales habitual de la atrofia multisistémica. La sección patológica se obtuvo del cerebro de la paciente de la Figura 75.9. (Cortesía de Elizabeth Cochran, MD.)

## Parálisis supranuclear progresiva

En 1964, Steele, Richardson y Olszewski describieron por primera vez una enfermedad progresiva caracterizada por oftalmoplejía supranuclear vertical, rigidez axial, parálisis pseudobulbar y demencia leve. La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es la segunda forma más común de parkinsonismo atípico neurodegenerativo (Thomas y Kanjovic, 2006). Entre los hallazgos patológicos se incluyen pérdida neuronal, gliosis, redes neurofibrilares y degeneración granulovacuolar en las neuronas del tronco cerebral. La PSP es una enfermedad infrecuente; su prevalencia estimada varía entre 1,39 y 6,4 casos por 100.000 personas. Los hombres se ven afectados por la enfermedad con mayor frecuencia que las mujeres. La PSP se inicia, de forma habitual, en la sexta o séptima décadas de la vida con trastorno de la marcha y caídas. Los pacientes desarrollan un estado acinético-rígido con signos simétricos y rigidez axial importante. Frente a la postura en flexión de los pacientes con EP, los sujetos afectados de PSP pueden tener una extensión del tronco o una postura cervical en retrocollis. La característica apariencia facial, con mirada fija y midriasis, arrugamiento de la frente y la profundidad de otras hendiduras o surcos faciales permite a los médicos a menudo realizar un diagnóstico instantáneo (Fig. 75.11). La parálisis pseudobulbar con disartria y la disfagia conducen al paciente a una disartria con espasticidad, hipocinesia y ataxia y, con frecuencia, a una aspiración «silente». Los signos del lóbulo frontal son frecuentes. Existe una notable alteración temprana de la función ejecutiva en el curso de la enfermedad y del pensamiento concreto, dificultad para realizar cambios, disminución de la fluidez verbal y los cambios en la personalidad como impulsividad y escaso juicio son casi universales. Sigue un estado apático progresivo, pero la demencia real puede no ser importante hasta que la enfermedad se encuentra en fases avanzadas. Aunque se considera un rasgo distintivo de la PSP, la parálisis supranuclear de la mirada vertical puede no aparecer hasta más adelante y algunos pacientes nunca desarrollarán una parálisis de la mirada. Con frecuencia se observan presentaciones atípicas, en especial acinesia pura manifestada por bloqueos motores graves al caminar (*congelación*). La PSP progresa de forma muy rápida; aproxima-



**FIGURA 75.11** Expresión facial común de una paciente con parálisis supranuclear progresiva, en la que se observa una apariencia de sorpresa o preocupación, con una frente arrugada y una expresión fija en la parte inferior de la cara.

damente en el cuarto año de la enfermedad, la mitad de los pacientes necesitan ayuda para caminar, y presentan disartria y síntomas visuales. La disfagia se hace importante después en un plazo corto. El diagnóstico de PSP se suele realizar mediante criterios clínicos. Uno de los primeros signos oftalmológicos de la PSP son los movimientos sacádicos verticales anormales, demostrados mejor por nistagmo optocinético, en comparación con los movimientos sacádicos horizontales. En los registros electrooculográficos en la PSP se ven una amplitud disminuida y una latencia normal de los movimientos oculares sacádicos horizontales. Entre los signos habituales de la RM de la PSP se incluyen la atrofia del mesencéfalo, aumento de la señal del mismo y del GP, atrofia o aumento de la señal en el núcleo rojo, dilatación del tercer ventrículo y atrofia de los lóbulos temporal o frontal. En la proyección mediosagital de la RM, como resultado de la atrofia del tegmento mesencefálico rostral, el mesencéfalo más rostral, el tegmento mesencefálico, la base pontina y el cerebelo parecen corresponderse, respectivamente, con el pico, la cabeza, el cuerpo y las alas de un colibrí o un pingüino (Oba et al, 2005).

En la autopsia, el mesencéfalo está atrofiado en la PSP y el acueducto de Silvio se encuentra dilatado. La SN está despigmentada y aparece anaranjada y encogida. El *locus coeruleus* puede tener también cierta despigmentación, aunque es menos importante que en la EP idiopática. Otras estructuras pueden presentar también atrofia, de forma más notable el lóbulo frontal, NST y el pedúnculo cerebeloso superior. Histopatológicamente, el proceso degenerativo afecta sobre todo a los ganglios basales, diencefalo y tronco cerebral. Existen astrocitos «en mechón» en la corteza motora y en el estriado, y la lesión neuronal habitual es el ovillo neurofibrilar globoso, constituido por filamentos de proteína tau de 4 repeticiones hiperfosforilada (Fig. 75.12).

La PSP se presenta, casi siempre, de forma esporádica, aumentando la cifra de casos familiares que indican una etiología genética en ciertos casos. Se han descrito familias con aparente herencia dominante y recesiva. Las familias afectadas pueden tener una heterogeneidad fenotípica, y algunos de sus miembros pueden presentar demencia, distonía, alteración de la marcha o tics. Se han descrito mutaciones en el gen tau en pacientes con una enfermedad familiar similar a la PSP, aunque estos casos se han presentado de forma infrecuente y no se considera que las mutaciones sean responsables de

la mayoría de los casos de esta enfermedad. Sin embargo, los pacientes con PSP son homocigotos para un haplotipo común que contiene un polimorfismo que se suele presentar en el intrón tau que precede de forma inmediata al exón 10. Existe una confirmación creciente del concepto de regulación alterada de la expresión del gen tau en la PSP (Rademakers et al, 2005). No se han descrito factores tóxicos, virales o ambientales.

Los dopaminérgicos, en especial la levodopa, pueden mejorar temporalmente la bradicinesia en casi el 40% de los pacientes, pero la levodopa no suele hacer que mejoren la disartria, la marcha ni los problemas del equilibrio. Ningún otro fármaco ha proporcionado una mejoría significativa de los síntomas de la PSP. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo de donepezilo se observaron mejorías cognitivas moderadas, pero poca tolerancia. La amitriptilina puede ser útil para mejorar el afecto pseudobulbar y la incontinencia emocional. Las inyecciones de toxina botulínica pueden ser útiles para tratar el blefaroespasmos o la postura en retrocollis del cuello en la PSP. El pronóstico de la enfermedad es malo, con un grave impacto en la calidad de vida y una supervivencia media de unos 8 años (Schrag et al, 2006).

### Degeneración corticobasal

En 1967, Rebeiz et al describieron a 3 pacientes con rigidez acinética, apraxia, distonía, temblor y afasia, en cuyas autopsias se observaron neuronas balonizadas acromáticas y pálidas similares a las observadas en la enfermedad de Pick. La entidad se denominó *degeneración corticodentadonigrica con acromasia neuronal* en el año 1989, aunque, desde entonces, se la conoce como *degeneración corticobasal* (DCB). Aunque ésta recuerda, en general, a un síndrome motor particular con rigidez asimétrica, apraxia y disfunción sensitiva cortical, sus características patológicas subyacentes pueden observarse en otros síndromes clínicos, entre los que se incluyen la afasia progresiva y DFTP (Galpern y Lang, 2006).

La DCB es muy infrecuente. La edad media de inicio se encuentra entre los 60 y 64 años. En su forma más reconocible es, de forma predominante, una enfermedad motora, aunque clínicamente es un trastorno heterogéneo. Entre los signos motores se incluyen parkinsonismo con rigidez notablemente asimétrica, distonía asimétrica, mioclonías.



A



B

**FIGURA 75.1 2** Ovillo neurofibrilar globoso y astrocitos «en penacho» (*tufted astrocytes*) en la parálisis supranuclear progresiva. **A**, Ovillos neurofibrilares globosos en las neuronas del globo pálido con Inmunotinción tau. **B**, Astrocitos «en penacho» en el globo pálido, teñidos con plata de Gallyas, en un paciente con parálisis supranuclear progresiva.

apraxia, miembro fantasma y pérdida sensitiva cortical. Los pacientes también pueden presentar afasia progresiva primaria y pueden evolucionar hacia una demencia global (McMonagle et al, 2006).

Los pacientes con DCB presentan atrofia cortical en la RM, con ensanchamiento de las cisuras de Silvio e interhemisférica y dilatación de los surcos frontal, parietal y temporal. En las exploraciones realizadas con PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) se observa hipometabolismo en el tálamo y la corteza motora. En la TC por emisión de fotón único se ve una asimetría significativa del flujo sanguíneo cortical en la DCB.

En la autopsia, los pacientes con un síndrome clínico compatible con DCB tienen una importante atrofia cerebral. Los cambios microscópicos habituales son lesiones gliales y neuronales positivas para la proteína tau, en especial en la sustancia gris y en las placas astrocíticas de la sustancia blanca y en las lesiones «en hebra», así como la pérdida neuronal en la corteza y en la SN. Las inclusiones se encuentran formadas por proteína tau de 4 repeticiones hiperfosforilada. Es frecuente el solapamiento con otras entidades, entre las que se incluyen la enfermedad de Alzheimer, PSP, EP, afasia progresiva, demencia frontotemporal (DFT) y esclerosis del hipocampo.

Como en otras taupatías, la etiología de la DCB se desconoce. No existen formas familiares de la enfermedad ni se han identificado mutaciones en el gen *tau*. Existe un entrecruzamiento clínico y patológico con otras taupatías, y los pacientes con DCB comparten un haplotipo tau similar con los pacientes que presentan PSP.

No existe tratamiento para el proceso degenerativo. Las características parkinsonianas no responden, de forma espectacular, a los fármacos dopaminérgicos. Las benzodiazepinas, principalmente clonazepam, pueden ser de utilidad en las mioclonías. Las inyecciones de toxina botulínica pueden mejorar la función, de forma temprana en la enfermedad, de las extremidades distónicas y ayudar a disminuir el dolor y facilitar la asistencia en la enfermedad avanzada. El pronóstico es pobre, con una supervivencia media descrita después del inicio de unos 7 años.

## Demencia con cuerpos de Lewy

La demencia con cuerpos de Lewy es la segunda demencia degenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Es una demencia progresiva que se caracteriza, especialmente, por una alteración cognitiva fluctuante, distorsión importante de la atención y de las capacidades visuoespaciales, alucinaciones visuales y parkinsonismo. El TCR y la depresión son también muy frecuentes. Los pacientes con DC Lewy son muy sensibles a los antagonistas del receptor de la dopamina y experimentan un parkinsonismo grave cuando son tratados con neurolepticos. Entre los cambios patológicos característicos se incluyen cuerpos de Lewy en la corteza y en el tronco cerebral. Asimismo, pueden observarse cambios espongiiformes, redes neurofibrilares y neuritis de Lewy distrófica; además, el solapamiento con la enfermedad de Alzheimer es considerable. El tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy es difícil. Aunque se emplean los agentes antiparkinsonianos para tratar los signos de parkinsonismo, el grado de sensibilidad de los signos parkinsonianos al tratamiento dopaminérgico todavía no ha sido bien definido. Los cambios psiquiátricos y conductuales pueden mejorar con antipsicóticos atípicos, e inhibidores de la colinesterasa, como la rivastigmina, pueden mejorar los delirios y las alucinaciones. La EP con demencia (EPD) se define como un deterioro cognitivo que incluye enlentecimiento cognitivo y motor, disfunción ejecutiva y alteración de la recuperación de la memoria. Aún no se ha definido de forma adecuada

la relación entre la EPD y la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales como la demencia con cuerpos de Lewy. Aunque algunos investigadores indican que es posible hacer una clara separación clinicopatológica entre los tres trastornos, las diferencias en las características neuropatológicas y neuroquímicas sugieren que existe un continuo (Ballard et al, 2006).

## Degeneración frontotemporal con parkinsonismo ligada al cromosoma 17

La degeneración frontotemporal (DFT) es un grupo de enfermedades caracterizadas por cambios conductuales y pruebas neuropsicológicas de alteración de la función del lóbulo frontal. Incluyen la enfermedad de Pick, la degeneración palidopontónica, el complejo amiotrofia-parkinsonismo-demencia-desinhibición, la taupatía sistémica múltiple familiar con demencia presenil, la gliosis subcortical familiar, DFT, DFT con ELA, DFT con miopatía con cuerpos de inclusión y la DFTP-17 (Sha et al, 2006). Hasta en el 60% de los pacientes con DFT existe una historia familiar positiva. Se han descrito loci genéticos en los cromosomas 17 (DFTP-17), 9 (DFT con ELA y DFT con miocitos con cuerpos de inclusión) y 3 (DFT). El prototipo de DFTP es un trastorno de demencia-parkinsonismo hereditario, inicialmente descrito como *enfermedad de Wilhelmsen-Lynch* (complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia), que posteriormente se observó que se debía a mutaciones en el gen *tau* en el cromosoma 17q21. Aunque las mutaciones *tau* explican muchas de estas enfermedades, fenómenos similares se han atribuido a mutaciones en otros genes como *p97* (también conocido como *proteína que contiene valosina*) en el cromosoma 9p21 -pl 2 y CHMP2B (proteína cargada del cuerpo multivesicular 2B) en la región pericentromérica del cromosoma 3 (Parkinson et al, 2006) y *progranulina* (PGRN) en el cromosoma 17q21 (1,5 Mb centromérico de *Tau*) (Goedert y Spillantini, 2006).

Existe una considerable heterogeneidad fenotípica y genotípica en la DFTP. El trastorno se inicia, con mayor frecuencia, en la quinta o en la sexta décadas de la vida con cambios conductuales y de la personalidad, entre los que se incluyen desinhibición y agresividad, así como alteración de la función ejecutiva frontal. Otros signos frecuentes son alteración en el comportamiento social, verbalizaciones estereotipadas, alteración de la memoria reciente y parkinsonismo. Algunas familias presentan un parkinsonismo de forma temprana. Se han descrito numerosas mutaciones en el gen *tau*. Estas mutaciones comprenden, principalmente, tres grupos: mutaciones en la región codificadora para un dominio de unión de microtúbulos, que provocan la formación de una proteína con alteración funcional; mutaciones externas al dominio de la unión de microtúbulos, y mutaciones que alteran el índice de isoformas tau con tres o cuatro repeticiones. Los hallazgos patológicos integran inclusiones gliales y neuronales positivas para la proteína tau distribuidas, de forma variable, a lo largo del cerebro. En los pacientes con parkinsonismo importante, existe una grave pérdida neuronal en la SN. La respuesta del parkinsonismo al tratamiento sintomático se desconoce. El pronóstico es pobre, y los pacientes afectados fallecen dentro de los 10 años siguientes al inicio de la enfermedad.

## Calcificación estriado-palidodentada bilateral (enfermedad de Fahr)

La calcificación de los ganglios basales tiene numerosas causas. Es un hallazgo incidental hasta en el 1% de todas las pruebas de TC cerebral. Las calcificaciones de los ganglios basales pueden observarse