

Parálisis Supranuclear
Progresiva:

Algunas Respuestas

Lawrence I. Golbe, MD

*Profesor de Neurología,
Rutgers Robert Wood Johnson Medical School*

*Director de Asuntos Clínicos y
Presidente de la Junta de Asesoramiento Científico,
CurePSP*

Traducido por Andres Deik, MD, MSED

*Profesor Asistente de Neurología Clínica,
Universidad de Pensilvania*

Julio 2019



*Fondos fueron aportados por el Sr. y la
Sra. Henry G. Cisneros en memoria de
Pauline Cisneros Polette.*

¿Qué es la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP)?

De las 15,000 a 20,000 personas en los Estados Unidos con parálisis supranuclear progresiva (PSP), pocos, si es que alguno de ellos, había oído hablar de esta enfermedad antes de su diagnóstico. De hecho, la mayoría de los pacientes con PSP comentan que sus médicos de familia tampoco tenían conocimiento de la enfermedad antes de su diagnóstico. En la actualidad, tres de cada cuatro personas diagnosticadas con PSP podrían haber sido diagnosticadas de manera más temprana si su doctor hubiera sospechado y realizado un examen adecuado. Afortunadamente, la enfermedad está siendo mencionada en revistas médicas con mayor frecuencia, y esto ayudará a los médicos a familiarizarse con la PSP. Este folleto ayudará a los pacientes y sus familias a hacer lo mismo.

¿Por qué nadie ha oído hablar de PSP?

La PSP es rara: fue descrita y recibió su nombre por primera vez en 1963, cuando varios casos fueron presentados en un congreso nacional de investigación en neurología. En retrospectiva, ahora se sabe que al menos 12 casos de la PSP habían aparecido en la literatura médica entre 1909 y 1962, pero, debido a su parecido con el Parkinson, no fueron reconocidos como una enfermedad diferente. Los cambios cerebrales microscópicos son casi idénticos al del “parkinsonismo post-encefálico”, una condición común a principios del siglo 20 que ahora está prácticamente extinguida.

Aunque la PSP es un poco más común que la esclerosis lateral amiotrófica (ELA, o ALS en inglés), la ELA es más fácil de diagnosticar que la PSP y a menudo afecta a más gente joven.

Cada año un promedio de 1,1 personas por cada 100.000 recién diagnosticados con PSP; cinco o seis personas por cada 100.000 viven con la enfermedad. Estas cifras son casi idénticas en todos los lugares donde han sido cuidadosamente medidos, lo que está en sólo tres países: el Reino Unido, Estados Unidos y Japón.

¿Cuáles son los tipos más comunes de PSP y sus primeros síntomas?

La PSP es también conocida como el síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, en honor a los tres primeros médicos en describir la enfermedad en 1963. El subtipo más común es el síndrome de Richardson, en honor al Dr. J. C. Richardson, quien recientemente se retiró tras una larga carrera de investigación en neurología.

Aproximadamente la mitad de todos los usuarios con PSP tiene el Richardson el síndrome de tipo. El síntoma inicial más común, que se produce, en promedio, cuando una persona está en su 60s, es la pérdida del equilibrio al caminar. Esto puede tomar la forma de caídas inexplicables o de una rigidez y dificultad en la marcha de una persona que puede parecerse a la

enfermedad de Parkinson. A veces las caídas son descritos por los pacientes como los ataques de vértigo. Esto a menudo se solicita al médico a sospechar de un problema del oído interno o endurecimiento de las arterias que irrigan el cerebro.

La segunda forma más frecuente de la PSP se llama PSP-parkinsonismo. En etapas tempranas los síntomas son parecidos a los de la enfermedad de Parkinson, con más temblor y menos problemas del equilibrio o cambios de comportamiento que el síndrome de Richardson. Estos pacientes pueden responder mejor a los medicamentos anti-parkinsonianos (en etapas tempranas de la enfermedad) en comparación a otros pacientes con PSP. Aproximadamente una cuarta parte de todos los pacientes con PSP manifiestan PSP-parkinsonismo.

¿Cuáles son los síntomas tempranos más comunes de PSP?

La dificultad del equilibrio, generalmente con caídas, tiende a ser el primer síntoma para la mayoría de los pacientes. Otros síntomas tempranos pueden malinterpretarse como depresión o senilidad, y manifestarse como pérdida de memoria y/o cambios de la personalidad, incluyendo la pérdida del interés en actividades placenteras ordinarias o la irritabilidad.

Síntomas tempranos más inusuales incluyen problemas con la visión, dificultad para hablar, leve temblor de las manos y dificultad para conducir un automóvil. La congelación de la marcha puede ser el primer y único síntoma durante varios años, y la dificultad para encontrar palabras (llamada afasia) puede ser el primer síntoma y el más incapacitante.

¿Existen otros tipos de PSP?

Otro tipo, llamado el síndrome corticobasal, afecta las extremidades de un lado del cuerpo mucho antes y de manera más severa que las del lado opuesto. Este es un subtipo inusual que fue descrito hace sólo unos años, principalmente en Japón, y puede comenzar con ataxia, el cual es un problema de la coordinación debido a disfunción del cerebelo. La ataxia se caracteriza por síntomas similares al estado de embriaguez. La mayoría de las personas con estos subtipos raros eventualmente desarrolla los signos y síntomas clásicos de la PSP.

¿Qué ocurre a continuación?

El nombre de la enfermedad, incluye la palabra “progresivo” porque, lamentablemente, los primeros síntomas empeoran y se desarrollan nuevos síntomas a lo largo del tiempo. Después de cinco o seis años, en promedio, el desequilibrio y la rigidez empeoran para hacer paseos muy difícil o imposible. Problemas con la visión, finalmente se convierte en casi todos los casos, y a veces puede ser tan incapacitante como la dificultad de movimiento. Dificultades con el habla y la deglución son importantes características adicionales de PSP que eventualmente ocurren en la mayoría de los pacientes.

¿A qué se refiere la “parálisis supranuclear”?

En general, el término “parálisis” se refiere a una debilidad o inmovilidad de una parte del cuerpo. El término supranuclear, en cambio, describe la naturaleza del problema del movimiento de los ojos en la PSP. Aunque algunos pacientes con PSP describen sus síntomas oculares como “visión borrosa”, el problema yace en la incapacidad para mover los ojos coordinadamente. Los músculos que mueven los globos oculares están controlados por las células nerviosas que residen en núcleos (o núcleos) cerca de la base del cerebro, en lo que se conoce como el tallo cerebral. Aunque la mayoría de los problemas cerebrales que afectan el movimiento de los ojos se originan en estos núcleos, en la PSP el problema está en la parte del cerebro que regula estos núcleos. Estas áreas de control “superior” son a lo que el prefijo “supra” se refiere en la palabra supranuclear.

¿Son los problemas visuales el síntoma más importante en la PSP?

En la mayoría de los casos, el problema visual es al menos tan importante como la dificultad para caminar, aunque normalmente no aparecen hasta tres a cinco años después. Porque apuntando bien la mirada es la principal dificultad, la lectura a menudo se convierte en un reto. Al paciente le resulta difícil desplazarse automáticamente hacia abajo de una línea a otra. Esto es muy diferente a simplemente. Necesitar gafas de lectura. Un oftalmólogo familiarizado con PSP puede estar desconcertado por la dolencia del paciente incapaz de leer un periódico a pesar de habilidad normal para leer las cartas individuales en una tabla optométrica. Algunos pacientes tienen sus leves cataratas extraído en un vano intento de aliviar ese problema visual.

Otro problema visual común es la incapacidad para mantener el contacto visual durante la conversación. Esto puede dar la impresión errónea de que el paciente senil es, hostil o indiferente. El mismo problema de movimiento ocular puede crear el síntoma de visión de túnel e interferir con la conducción de un coche.

El problema con el movimiento de los ojos más común y característico de la PSP es la incapacidad para mirar hacia abajo. Esto puede interferir con la alimentación o con la habilidad para bajar escaleras. Este problema no suele ser tan molesto para el paciente y su familia como la incapacidad para mantener el contacto con los ojos o para leer, pero es mucho más fácil de detectar para el médico. La reducción en los movimientos verticales de los ojos puede ser el primer indicio de que el diagnóstico es PSP. Aunque otras condiciones, particularmente la enfermedad de Parkinson e incluso el envejecimiento normal, ocasionalmente pueden causar dificultad para mover los ojos hacia arriba, la PSP es una de muy pocas enfermedades que causan problemas para mover los ojos hacia abajo. Los pacientes también pueden desarrollar lo que se conoce como “apraxia ocular”, donde el paciente logra mover los ojos hacia arriba o hacia abajo sólo después de varios intentos, o segundos después de haber iniciado el esfuerzo.

En la mayoría de las personas con PSP, la dificultad en el movimiento de los ojos hacia abajo comienza como una disminución de ese movimiento. Esto también puede interferir con la visión, pero puede ser muy difícil para un médico a detectar. Otro problema de movimiento ocular que comienza temprano en la enfermedad es la onda cuadrada imbecil-rápida, involuntaria, movimientos de derecha-izquierda que interfieren con la capacidad para dirigir de manera precisa los ojos a un destino.

Otro problema ocular en PSP puede ser anormal de movimiento del párpado demasiado o demasiado poco llamado blefaroespasmos. Pocos pacientes experimentan fuerte cierre involuntario de los ojos durante unos pocos segundos o minutos a una hora, mientras que otros tienen dificultad para abrir los ojos, aunque las tapas parecen estar relajadas. Se puede intentar utilizar los músculos de la frente, o incluso los dedos, en un esfuerzo por abrir los párpados (“apraxia de apertura de tapa”). Alrededor del 20% de los pacientes con PSP finalmente desarrollan uno de estos problemas.

Otros pacientes, por el contrario, tienen problemas para cerrar los ojos y parpadean muy poco. Mientras las personas normales parpadean de 15 a 25 veces por minuto, las pacientes con PSP parpadean, en promedio, sólo unas tres o cuatro veces por minuto. Esto causa sequedad de los ojos y lagrimeo, que pueden ser muy molestos.

¿Qué problemas de la voz ocurren en la PSP?

La misma región del cerebro que controla el movimiento de los ojos también controla los movimientos de la boca, lengua y garganta, y estos movimientos también se pueden debilitar en la PSP. El habla tarda tres o cuatro años, en promedio, para volverse torpe, pero el cambio en el habla puede ser el primer síntoma para algunos pacientes. En la enfermedad de Parkinson, el problema de la voz se caracteriza por un volumen bajo y la rápida sucesión de las palabras. En la PSP, sin embargo, la enunciación puede volverse irregular, explosiva, espástica (estrangulada), atáxica (como el de las personas ebrias) o puede ser muy similar al habla del Parkinson. Frecuentemente hay una combinación de al menos dos de estas tres características en los pacientes con PSP.

La dificultad para hablar en la PSP, en combinación con la pérdida de memoria, la lentitud mental, los cambios de personalidad, la apatía y el mal contacto visual pueden dar la impresión errónea que el paciente está senil o demente. Aunque este no es necesariamente el caso para todos los pacientes con PSP, muchos de ellos pueden desarrollar demencia, como se explica más adelante.

¿Qué hay de los problemas con la deglución?

Esta es la fuente de la mayoría de las complicaciones más importantes y peligrosas de la PSP a largo plazo. La dificultad para tragar alimentos o líquidos que no son espesos puede resultar de la debilidad de los músculos de la garganta o de su incoordinación. Esto tiende a aparecer una vez han sucedido los cambios de la marcha, la visión y el habla, pero puede llegar a ser muy peligroso cuando los alimentos se filtran en las vías respiratorias. Generalmente, los problemas para tragar líquidos preceden la dificultad para tragar sólidos porque los músculos de la garganta no logran sellar herméticamente la vía aérea durante la deglución. Este problema sucede en muchas enfermedades neurológicas, y debe distinguirse de los problemas para tragar debidos a la estrechez del esófago, en la cual la dificultad para tragar sólidos precede la deglución para líquidos.

La filtración repetida de pequeñas cantidades de alimentos en las vías aéreas puede causar neumonía, y este mecanismo puede ser difícil de diagnosticar. La neumonía por aspiración es la causa más común de muerte en la PSP.

El riesgo de aspiración se ve agravado por la tendencia a sobrecargar la boca con alimentos, o a tomar tragos grandes de bebidas. Esto se debe generalmente al desarrollo de impulsividad e imprudencia como uno de los síntomas de la enfermedad.

¿La PSP conduce a la enfermedad de Alzheimer?

La mayoría de los pacientes no desarrollan algún grado de deterioro mental durante el curso de la enfermedad. Algunos, sin embargo, son consideradas erróneamente como enfermedad de Alzheimer. Esto no es muy diferente de la situación en la enfermedad de Parkinson.

La demencia en la PSP, si se produce, no cuentan con el problema de memoria que es tan evidente en la enfermedad de Alzheimer. Más bien, la demencia de PSP se caracteriza por el pensamiento lento, dificultad para resistir los impulsos, y la dificultad para sintetizar diferentes ideas en una nueva idea o plan. Estas funciones mentales son ejecutadas principalmente por la parte frontal del cerebro (lóbulos frontales). En la enfermedad de Alzheimer, por otro lado, el problema radica principalmente en la parte del cerebro, justo encima de las orejas (los lóbulos temporales), donde se concentran las funciones de memoria.

En la enfermedad de Alzheimer también hay dificultad con el lenguaje (por ejemplo, dificultad para recordar nombres correctos de objetos comunes) y dificultad para encontrar una ruta en un entorno familiar. Afortunadamente, estos síntomas casi nunca se producen en la PSP. Sin embargo, los déficits cognitivos en la PSP también pueden interferir con la independencia del paciente y causar irritabilidad, lo que dificulta su cuidado.

El enlentecimiento del pensamiento puede causar serios problemas para los pacientes con PSP, dificultando su habilidad para participar en conversaciones. Las preguntas pueden ser contestadas con gran precisión y detalle, pero con un retraso de segundos a minutos. Probablemente el aspecto más importante de la demencia en la PSP es la apatía. Personas con la PSP parecen perder interés en su entorno, dando la impresión de haber perdido la capacidad para pensar. La apatía interfiere con las interacciones familiares.

¿En que se diferencia la PSP de la enfermedad de Parkinson?

Tanto PSP como la enfermedad de Parkinson causa parkinsonismo (con una pequeña p)-una combinación de rigidez, lentitud y torpeza. Esta es la razón por la que PSP puede ser difícil de distinguir de la enfermedad de Parkinson en una etapa temprana. Sin embargo, temblor, mientras que destacados en aproximadamente el 70 por ciento de las personas con la enfermedad de Parkinson, ocurre sólo en alrededor del 10 por ciento de las personas con PSP. El tipo más común de temblor ocurre en PSP es irregular, leve y presente sólo cuando las manos están en uso, no en reposo como en la enfermedad de Parkinson.

Los pacientes con PSP suele levantarse o a veces incluso inclinar la cabeza hacia atrás y tiende a caer hacia atrás, mientras que aquellos con la enfermedad de Parkinson generalmente están dobladas hacia delante. Los problemas con la visión, el habla y la deglución son mucho más comunes y graves en PSP que en la enfermedad de Parkinson. El Parkinson causa más dificultad para usar las manos y más rigidez en las extremidades que PSP. Finalmente, los medicamentos que son tan eficaces para la enfermedad de Parkinson ofrecen mucho menor beneficio en PSP.

Los pacientes con PSP-parkinsonismo, un subtipo de la PSP, tienden a tener temblor, síntomas asimétricos, menos problemas con la visión y la deglución y a responder mejor a los medicamentos para el Parkinson.

La mayoría de los medicamentos para la enfermedad de Parkinson suplementan o imitan el efecto de un químico cerebral llamado dopamina. El Parkinson responde mejor a estos medicamentos que la PSP porque la deficiencia de dopamina es el problema central de esta enfermedad. En la PSP, en cambio, la deficiencia de varios otros productos químicos del cerebro son tan severos como la deficiencia de dopamina, y no existe una buena manera de sustituirlos. Asimismo, en la PSP, hay un daño en las células del cerebro que reciben los mensajes codificados por la dopamina, mientras que estas permanecen intactas en la enfermedad de Parkinson.

¿Qué pasa con el tratamiento con medicación?

Varios medicamentos pueden ayudar a los pacientes con PSP, en algunos casos.

La combinación de levodopa y carbidopa es casi universalmente prescrita en su forma genérica; el nombre comercial de esta combinación en los Estados Unidos es Sinemet. La levodopa es el componente activo que mejora los síntomas de la enfermedad; la carbidopa solo ayuda a prevenir la náusea que la levodopa puede provocar. Cuando la levodopa fue introducida al mercado a finales de la década de 1960, fue un tratamiento revolucionario para el Parkinson, pero no para la PSP. Pacientes con PSP que responden a levodopa notan que puede ayudar con la lentitud, rigidez y los problemas del equilibrio, pero generalmente no con el habla, la función cognitiva, visual o las dificultades para tragar. Alrededor del 50% de las pacientes con PSP-parkinsonismo responden a carbidopa/levodopa, mientras que la cifra es de sólo el 14 por ciento para aquellos con el síndrome de Richardson. Normalmente el medicamento pierde su eficacia después de dos o tres años, pero algunos pacientes con PSP pueden seguir respondiendo.

Algunos pacientes con PSP requieren grandes dosis para ver una mejora de hasta 1.200 miligramos de levodopa (con carbidopa) por día, por lo que la dosis debe ser generalmente elevado al menos ese nivel bajo la estrecha supervisión de un médico, a menos que un beneficio o efectos secundarios intolerables ocurra antes. Los efectos secundarios más comunes de este fármaco en PSP son confusión, alucinaciones y mareos. Estas suelen desaparecer después de que el fármaco está parado. El efecto secundario más común en pacientes con la enfermedad de Parkinson, retorciéndose movimientos involuntarios (Corea o discinesias), ocurren muy rara vez en PSP, incluso en dosis altas.

Los pacientes con PSP debería generalmente reciben el estándar o Genérico Sinemet carbidopa/levodopa preparación en lugar de la de liberación controlada (o Genérico Sinemet Cr carbidopa/levodopa ER). El CR o ER formulario es absorbido desde el intestino hacia la sangre lentamente y pueden ser útiles para las personas con la enfermedad de Parkinson que responden bien a la carbidopa/levodopa, pero la necesidad de prolongar el número de horas de beneficio de cada dosis. En la PSP, sin embargo, tales fluctuaciones de respuesta casi nunca ocurre. Porque el CR o ER a veces se absorbe muy poco o de manera irregular, una pobre respuesta en un paciente con PSP podría estar incorrectamente culpar al hecho de que la enfermedad es usualmente no responde a los medicamentos. El paciente podría responder a la forma estándar, que llega al cerebro de manera más previsible.

Para personas con PSP que no pueden tragar pastillas de forma segura, una solución es aplastar una tableta de levodopa-carbidopa regular en un alimento o bebida que es fácil de tragar. El fármaco se disuelve mejor en bebidas ácidas como los jugos o gaseosas.

Otra formulación de levodopa-carbidopa combina esos dos medicamentos con un tercer fármaco, *la entacapona*, en la misma tableta llamada Stalevo. La entacapona disminuye la velocidad a la que la dopamina se rompe. Es útil para los pacientes con Parkinson, pero rara vez, si acaso, en PSP.

Existen tres medicamentos *agonistas de la dopamina* en el mercado para el Parkinson-Mirapex (pramipexol), Requip (ropinirole) y (Neupro rotigotina, que viene sólo como un parche de la piel). Para PSP, estos rara vez dan ningún beneficio más allá de la proporcionada por la carbidopa/levodopa y puede causar alucinaciones y confusión, excesivos movimientos involuntarios, mareos y náuseas.

Los antidepresivos también han tenido cierto éxito en PSP, a veces aliviar la depresión que puede ser parte de la enfermedad. Hay muchos antidepresivos y ninguno ha demostrado ser superior a los demás. Los mayores, los antidepresivos tricíclicos no parecen sermónes eficaces en la PSP que el nuevo bloqueador de la recaptación de antidepresivos.

La amantadina se ha utilizado para la Enfermedad de Parkinson desde 1960. También puede ser eficaz para los problemas de la marcha en la PSP, incluso cuando el Sinemet es ineficaz, posiblemente porque afecta a otros sistemas cerebrales además del de la dopamina. Su beneficio generalmente dura sólo unos pocos meses, desafortunadamente. Sus principales efectos secundarios son sequedad de la boca, estreñimiento, confusión, hinchazón de los tobillos y decoloración rosácea de la piel llamada livedo reticularis. En pacientes con PSP la dosis debe mantenerse baja, generalmente no más de 200 mg por día, debido a la posibilidad de confusión o agitación.

Los medicamentos para la demencia, incluyendo el donepezilo (Aricept), galantamina (Reminyl), rivastigmina (Exelon), aumentar la actividad del cerebro y la acetilcolina son modestamente útiles contra la demencia en la enfermedad de Alzheimer. También pueden ser algo útil en la enfermedad de Parkinson y otras formas de demencia. Ninguno de ellos se ha encontrado útil en la PSP, pero la rivastigmina es probablemente vale la pena intentarlo.

Un cuarto fármaco anti-Alzheimer, la memantina (Namenda), actúa en otra sustancia química en el cerebro, el glutamato. Funciona mejor para PSP que los demás y puede causar confusión y agitación en los pacientes.

El suplemento dietético Coenzima Q10 (CoQ10), que se encuentra disponible sin receta médica, puede que sea útil para los pacientes con PSP. La CoQ10 ayuda a las células del cuerpo a producir energía a partir del azúcar y el oxígeno, y es un componente normal de las mitocondrias, pequeños compartimientos dentro de nuestras células. Un estudio pequeño sugiere que puede ser de utilidad. La dosis necesaria de la formulación estándar de CoQ10 es probablemente de 1.200 mg a 2.400 mg por día. Una nueva forma liposomal probablemente provea el mismo beneficio a una dosis de 300 mg por día. La CoQ10 no está cubierta por el seguro médico al ser de venta libre y cuesta de \$50 a \$100 mensuales. Por lo tanto, los pacientes con PSP deben considerar cuidadosamente la poca evidencia sobre la eficacia de la CoQ10 antes de adoptar esta inversión financiera a largo plazo. Se recomienda a los neurólogos a realizar un examen cuidadoso al iniciar el medicamento y a repetirlo dos meses después para determinar si ha funcionado; de lo contrario, se recomienda suspender el tratamiento.

La toxina botulínica es otro tipo de medicamento que puede ayudar a las personas con PSP cuando estas también tienen blefaroespasmos. Una solución diluida de la toxina, la cual es producida por bacterias que normalmente se encuentran en alimentos contaminados, puede ser inyectada cuidadosamente por un neurólogo en los músculos del párpado como una solución temporal para el cierre anormal y excesivo de los párpados. La toxina botulínica también puede ser utilizada para controlar movimientos involuntarios del cuello que pueden suceder en la PSP, pero las inyecciones pueden empeorar los problemas de la deglución causados por la PSP.

¿Existen otros fármacos experimentales?

En los últimos 20 años muchos fármacos han sido probados en pacientes con PSP. Algunos de estos han sido estudiados para disminuir el de degeneración de las células del cerebro; es decir, para enlentecer la progresión de la enfermedad. Desafortunadamente, ninguno de los agentes estudiados ha dado resultado. Los más fármacos más prometedores han sido el riluzol, la davunetida (que es un fragmento de una proteína que ayuda a preservar el esqueleto celular), y el tideglusib, que evita la fosforilación anormal de la proteína Tau y su acumulación en las células del cerebro. Este último medicamento mostró resultados esperanzadores; la resonancia magnética cerebral de los pacientes tomando tideglusib demostró una pérdida de la materia encefálica inferior a aquella de los pacientes tomando placebo. Aunque estos resultados podrían justificar un estudio más profundo de esta droga, los pacientes tomando tideglusib no tuvieron una mejoría comparativa en sus síntomas y, por ello, es improbable que una compañía farmacéutica quiera invertir en este medicamento.

Otras estrategias para posiblemente retrasar la progresión de la PSP acaban empezar ensayos clínicos. Una es basada en anticuerpos diseñados para combatir la acumulación anormal de la proteína Tau, tal como si esta fuera un virus o bacteria invasora. Hay dos de estos estudios, los cuales son patrocinados por las empresas Bristol-Myers Squibb y AbbVie, respectivamente. Otra estrategia usa una versión de la droga contra el cáncer Taxol, y se cree que podría ayudar a preservar el esqueleto de las células cerebrales, el cual tiende a degradarse en la PSP.

Actualmente hay dos ensayos preliminares explorando el uso de medicamentos para la PSP que ya se comercializan para otras enfermedades. Unos son los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, en inglés), que pueden impedir la agregación de la proteína Tau a través de un mecanismo distinto a su efecto antiinflamatorio. Por otra parte, el azul de metileno está siendo estudiado en la enfermedad de Alzheimer, y se cree que también podría ser útil para la PSP.

Las compañías farmacéuticas Asceneuron y Merck también están considerando el uso de agentes que reducen la agregación anormal de la proteína Tau. Afortunadamente para los pacientes con PSP, las compañías farmacéuticas ya entienden que las drogas que sean útiles para la prevención o el tratamiento de la PSP (un mercado relativamente pequeño), también podrían funcionar para la enfermedad de Alzheimer, el cual es un mercado enorme.

¿Es recomendable la inserción de tubos de alimentación a pacientes avanzados?

Hay pacientes con PSP a quienes los problemas para tragar los ponen a riesgo de aspirar sus alimentos. En algunos de estos casos se aconseja colocar una sonda a través del abdomen hasta el estómago (lo que se conoce como gastrostomía percutánea endoscópica, o PEG, en inglés). La alimentación a través de una PEG puede permitir a los pacientes a recuperar peso perdido, evitar el hambre y recibir la nutrición necesaria para combatir otras posibles complicaciones de la PSP. Un paciente que está recibiendo los nutrientes y líquidos necesarios es mucho más feliz y fuerte, y probablemente podrá moverse, hablar y pensar con mayor facilidad.

Se puede considerar colocar una PEG tras cualquiera de las siguientes situaciones: un episodio de neumonía por aspiración; evidencia de pequeñas cantidades de aspiración al tragar; pérdida de peso significativa debido a alimentación insuficiente; o cuando el tiempo necesario para la alimentación sea tan largo que perturba el funcionamiento del hogar.

La PEG puede ser insertada con el paciente despierto bajo sedación, generalmente como un procedimiento ambulatorio. El tubo se tapa y oculta bajo la ropa cuando no está en uso. La alimentación puede ser administrada fácilmente en el hogar por los familiares, quienes pueden licuar la comida y luego introducirla en la PEG utilizando una jeringa. El lugar de la piel donde el tubo se inserta sólo requiere un poco de limpieza y cuidado que puede ser proporcionado fácilmente por un miembro de la familia, o incluso por el mismo paciente en algunos casos. Si en algún momento el tubo se vuelve innecesario, el paciente puede volver a alimentarse por la boca y el tubo puede permanecer insertado para ser usado cuando vuelva a serlo, o puede ser removido completamente.

Un posible inconveniente de la alimentación por sonda es que algunos pacientes sienten que esto significa una pérdida de “toda” o una parte de su humanidad. La manera cómo un tubo de alimentación afectará a la calidad de vida del paciente debe ser examinada cuidadosamente por la familia, el médico y, de ser posible, el paciente. A veces, comités de ética o consejeros espirituales también pueden contribuir en la discusión. Algunos pacientes en etapas avanzadas de la PSP pueden sentir que la calidad de su vida es tan pobre que no desean prolongar su vida mediante la inserción de una PEG.

Es importante mencionar que algunas instituciones de cuidado extendido prefieren que sus residentes tengan PEGs al momento de su ingreso, ya que esto reduce el tiempo necesario para su alimentación y los costos cuando se compara con el tiempo que se requiere para proporcionar la misma alimentación por la vía oral.

¿Las cirugías cerebrales para tratar la Enfermedad de Parkinson tienen algún rol en el manejo de la PSP?

Desafortunadamente, no. Hay dos tipos de operaciones cerebrales usadas para la enfermedad de Parkinson. Una de ellas se fundamenta en la teoría de que los ganglios basales (un grupo de los núcleos que modulan el movimiento) son hiperactivos en el Parkinson. La estimulación cerebral del núcleo subtalámico se utiliza para mitigar esta hiperactividad. Antes de la estimulación cerebral profunda se realizaban palidotomías (destrucción del globo pálido, otro núcleo basal) pero estas raras veces se practican hoy en día. En la PSP, sin embargo, se cree que las señales provenientes de los ganglios basales ya están disminuidas. Por ello, la operación tiende a empeorar la situación.

Sin embargo, se están llevando a cabo ensayos clínicos de estimulación cerebral del núcleo pedunculo-pontino (NPP) en pacientes con PSP, ya que este está involucrado en el equilibrio del paciente. El NPP se encuentra en el tronco encefálico, que es una zona del cerebro que concentra muchos circuitos vitales. El procedimiento parece ser seguro aunque no parece ser útil en pacientes con la enfermedad de Parkinson; aún no se sabe si podría ayudar a pacientes con PSP.

Para los pacientes con Parkinson también existe una operación que intenta reemplazar las neuronas productoras de dopamina que se han perdido durante el curso de la enfermedad. Es probable que esta estrategia no sea eficaz para pacientes con PSP, dado a que mientras en la enfermedad de Parkinson la mayoría de los problemas de movimiento se deben a la pérdida de las células productoras de dopamina (ubicadas en la sustancia nigra), los problemas del movimiento en la PSP son causados por la pérdida de células en muchos núcleos adicionales. Dado a que la sustancia nigra actúa mediante la regulación de muchos de estos otros núcleos que están dañados, arreglar el primer eslabón de la cadena no es de mucha utilidad y causaría demasiado trauma al cerebro tratar de reemplazar las células de todos los núcleos involucrados en la PSP.

Un experimento emocionante que se está llevando a cabo en Milán, Italia, pero que tiene una posibilidad limitada de éxito, es la inyección de células madre directamente en las arterias que alimentan el cerebro. Este proyecto aún está en sus primeras fases de estudio, básicamente tratando de probar que este es un procedimiento seguro de realizar. De serlo, un estudio a mayor escala buscará establecer si este procedimiento otorga algún beneficio. La intención de este estudio no es sustituir la pérdida de células, sino estimular al cerebro a producir sus propios factores de crecimiento para reparar los daños causados por la PSP.

¿Y en cuanto a tratamientos no farmacológicos?

Vale la pena estudiar el valor de la fisioterapia en pacientes con PSP, especialmente con el objetivo de enseñar al paciente a usar dispositivos auxiliares para la marcha, tales como los caminadores. Algunos ejercicios realizados en el hogar de manera

regular pueden mantener las articulaciones móviles. El ejercicio también tiene un claro beneficio psicológico que mejora la sensación de bienestar para cualquier persona con una enfermedad crónica. Si se desea información sobre ejercicios específicos, se recomienda consultar uno de los libros para pacientes con la enfermedad de Parkinson, o los folletos distribuidos por las organizaciones nacionales de Parkinson.

Dados los graves problemas de equilibrio que pueden observarse en pacientes con PSP se recomienda precaución al realizar ejercicios mientras se está de pie. Muchos ejercicios útiles pueden realizarse mientras se está sentado en una silla o acostado sobre una estera. Se recomienda usar una bicicleta estacionaria siempre y cuando el paciente cuente con ayuda para montarse y bajarse de ella de forma segura. Se recomienda una evaluación y formulación de un plan de tratamiento por parte de un fisioterapeuta o fisiatra (médico especializado en la rehabilitación de enfermedades crónicas).

Probablemente la parte más importante del tratamiento con PSP es para la familia del paciente para entender que los problemas con la falta de atención visual y cambios de personalidad son parte de la enfermedad. El paciente no está carente de fuerza de voluntad ni de “fingir”. Además, muchos de los problemas de PSP son intermitentes y pueden ser agravados por el paciente del estado mental o emocional. Por ejemplo, caminar, escribir y comer puede ser pobres una hora y mejor la próxima. La familia debe comprender que estas fluctuaciones no están bajo el control del paciente y que molesta y gritando generalmente sólo empeorará las cosas. Una política prudente es estar preparado para tomar ventaja de la “buena” períodos para tener una excursión, una ducha relajante, o alguna otra actividad que sería más difícil en otro momento.

Los dispositivos que ayudan a caminar suelen ser importantes para los pacientes con PSP. Debido a la tendencia a caerse hacia atrás, los caminadores deben adaptarse de manera que tengan la mayor de su peso en la parte inferior. Una solución mejor, pero más costosa, es adquirir un caminador grande y pesado, los cuales se asemejan a un carrito de compras pequeño con tres o cuatro ruedas de goma suave y un freno de mano. La tendencia a caer hacia atrás también puede contrarrestarse mediante el uso de zapatos con plataforma en el área del tacón. Los aparatos ortopédicos para las piernas generalmente no son útiles porque el problema en la PSP es la coordinación y el equilibrio, mas no la debilidad muscular.

Los zapatos con suelas lisas son a menudo mejor que el calzado deportivo de suela de goma. En muchas personas con PSP, la alteración de la marcha incluye algún elemento de “congelación”, un fenómeno que hace difícil levantar el pie del suelo para iniciar la marcha. Las personas con este tipo de síntomas puede caer si ellos mueven su cuerpo hacia adelante antes de que el pie se mueve. En estos casos, Lisa soles podría hacer más fácil deslizar el primer pie hacia delante.

Los pasamanos instalados en el hogar, especialmente en el baño, también pueden ser útiles. La dificultad para mirar hacia abajo hace que los objetos bajitos (tales como las alfombras y las mesas de café) se vuelvan obstáculos peligrosos y deben ser removidos del hogar. Los lentes bifocales o las gafas con prismas especiales a veces se recetan a pacientes con PSP para tratar de superar la dificultad de mirar hacia abajo. Vale la pena probarlos, pero se debe entender que pueden ser de valor limitado porque el problema visual no es sólo un problema en el movimiento de los ojos, sino también un problema para dirigir la atención hacia los objetos situados por debajo de los ojos.

¿Cuál es la causa de la PSP?

Los síntomas de la PSP son causados por un deterioro gradual de las células cerebrales localizadas en unos diminutos pero importantes núcleos de la base del cerebro. El más importante de estos lugares, la sustancia nigra, es la misma región que está afectada en pacientes con la enfermedad de Parkinson, y esto explica porque muchos de los síntomas son parecidos en ambas enfermedades. Sin embargo, hay otras áreas del cerebro que se encuentran afectadas en la PSP y que son normales en la enfermedad de Parkinson, y viceversa. Bajo el microscopio, la apariencia de las células cerebrales dañadas en la PSP es bastante diferente de la de las células en la enfermedad de Parkinson, y los cambios microscópicos asemejan aquellos vistos en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la ubicación de las células dañadas en la PSP no es la misma a la de la enfermedad de Alzheimer, y en la PSP no se observan placas amiloideas, que son depósitos de proteína cerosa que caracterizan la enfermedad de Alzheimer.

¿Que causa la degeneración de las células cerebrales?

Nadie sabe aún, pero tenemos algunas ideas. En las células del cerebro que se están degenerando en la PSP hay una acumulación anormal de una proteína llamada tau. Estos cúmulos de tau, una vez alcanzan un tamaño que es visible bajo el microscopio, se denominan ovillos neurofibrilares. La función normal de la proteína Tau es apoyar a los microtúbulos,

que tienen dos funciones importantes: una es formar el “esqueleto” interno de las células del cerebro y la otra es servir como un “sistema de monorriel” mediante el transporte de los nutrientes alrededor de la célula. No sabemos si el problema radica en que el Tau es defectuoso desde el momento de su fabricación, si se daña más tarde, o incluso si se mantiene normal pero se produce en exceso. Una causa del daño podría ser que la proteína se pega de manera excesiva al fosfato (véase la sección sobre fármacos preventivos de la PSP). Otra posibilidad es que el exceso de fosfato en las moléculas de Tau es la manera como el cerebro minimiza los efectos de esta proteína cuando es disfuncional.

Independientemente del motivo, el punto es que el exceso de fosfato en las moléculas de proteína Tau hace que cambie su estructura molecular. Normalmente, la proteína Tau que no está conectada a los microtúbulos flota dentro de la célula como una hebra de espagueti cocidas en agua hirviendo. Pero, cuando la proteína cambia su estructura molecular, asume una estructura más rígida, como una hebra de espagueti seca. Como los espaguetis, es pegajosa y tiende a formar cúmulos con otras moléculas de Tau que también han asumido una estructura defectuosa.

En los últimos años, la evidencia ha descubierto que un solo hilo de tau plegada inadecuadamente puede causar normal, flotando libremente copias de la proteína tau a misfold en la misma forma. A esto se le llama proceso de plantillas. La nueva copia plegada inadecuadamente luego provocar otros ejemplares a misfold y así sucesivamente, en una reacción en cadena. Entonces el tau plegada inadecuadamente las moléculas comienzan a amontonarse. Los cúmulos son tóxicos para la célula, que finalmente muere. Incluso antes de que la célula muere, libera plegada inadecuadamente, agrupada de la proteína tau en el líquido que rodea las células. Que el tau es adoptada luego por las células sanas vecinas que sufren la misma reacción en cadena perjudicial de desplegamiento de las proteínas tau, plantillas, y la aglutinación. De esta manera, el proceso de disfunción de las células cerebrales y muerte se disemina lentamente a través del cerebro. Un proceso similar se cree que ocurre en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, pero con diferentes tipos de proteínas endógenas enfermedades. Esta visión plantea la posibilidad tentadora de que un medicamento que previene que las plantillas de proceso podría prevenir todas las enfermedades neurodegenerativas.

Cabe anotar que desde la década de los ochenta se conoce de la existencia de un tipo de proteínas llamadas priones. Los priones son proteínas que se han plegado de manera anormal, actúan como plantillas y se acumulan de manera tóxica para causar enfermedades como la enfermedad de las vacas locas y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Esas enfermedades progresan muy rápidamente y pueden transmitirse de una persona a otra a través de la exposición a un tejido enfermo. Aun cuando hay muchas similitudes con el proceso de la enfermedad en la PSP, el Parkinson, el Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, estas no se consideran enfermedades priónicas dado a que progresan mucho más lentamente y no son contagiosas entre personas.

¿La PSP es hereditable?

Es muy raro ver familias donde la PSP afecta a más de una persona. Menos de uno de cada 20 pacientes con PSP sabe de otro miembro de su familia con PSP, y estudios clínicos de familias de pacientes afectados por PSP no demuestran anomalías específicas en estos parientes. Aun así, dos variantes en un gen ubicado en el cromosoma 17 que codifica la proteína Tau son más comunes en la PSP que en el resto de la población. Una de las variantes se denomina el “haplotipo H1”. Alrededor del 95 por ciento de las pacientes con PSP tienen esta variante en ambas de sus copias del cromosoma 17, aunque esto es cierto en sólo cerca del 60 por ciento de la población sana. Se cree que el haplotipo H1 es (casi siempre) necesario para el desarrollo de la enfermedad, pero no suficiente para causarla.

Todavía no estamos muy seguros de cómo el haplotipo H1 aumenta el riesgo de la PSP. Una posibilidad es que simplemente aumenta la cantidad de Tau producida, lo que provoca que la proteína se pegue, incluso cuando no está plegada inadecuadamente. Otra posibilidad, descubierta recientemente, es que causa que el gen Tau tenga un exceso de grupos metilos, lo que altera su función. Un grupo metilo es simplemente un átomo de carbono con tres hidrógenos que puede adherirse a grandes moléculas como el ADN. La metilación es una forma normal de la célula para regular la función del ADN, afectando así la función de los genes sin cambiar realmente el contenido del código genético como lo hacen las mutaciones. Esto es emocionante, porque ciertas moléculas que pueden ser desarrolladas como medicamentos alteran la metilación del ADN. En 2011, una publicación por el grupo de científicos del Charles D. Peebler, Jr. y patrocinada por el Programa de Genética de CurePSP detalla las implicaciones de las variantes del gen Tau. La ubicación aproximada de este defecto en el gen Tau se conoce, pero su relación con la pérdida de células cerebrales en la PSP aun no es clara. Esto ha sido objeto de intensa investigación desde el 2010.

El programa genético de CurePSP Peebler también ha descubierto otras variantes genéticas que son más comunes en pacientes con PSP que en aquellos sin PSP. Una de ellas, llamada EIF2AK3, produce una enzima que ayuda a controlar el sistema del cerebro para deshacerse de las proteínas mal plegadas. Esto podría explicar la formación de los cúmulos de la proteína Tau. Otro gen recientemente implicado en la PSP, llamado STX6, ayuda a dirigir el movimiento de paquetes de importantes productos químicos dentro de las células cerebrales. El transporte de estos paquetes es una de las funciones de los microtúbulos, el esqueleto interno o sistema de monorriel que mantiene la proteína Tau. Una tercera, MOBP, actúa como el patrón para la fabricación de la mielina, que actúa como aislante eléctrico de los “cables” que conectan las células cerebrales. Hay otras que ayudan a controlar el sistema inmune del cuerpo, pero su relación con PSP sigue siendo desconocida.

En 2016, CurePSP, en conjunción con la Tau, formó el consorcio PSP Genetics Consortium, un equipo internacional de investigadores. A diferencia del estudio de 2010, que sólo fue capaz de encontrar la ubicación aproximada de los genes, este esfuerzo va a trabajar el código genético de todos los genes que hacen que las proteínas en un grupo de personas con PSP y en un grupo similar sin PSP. Esto no sólo descubrir genes adicionales, también mostrará exactamente cuáles son los “errores” en el código genético.

El siguiente paso será averiguar cómo esos errores dañan la función normal de las células del cerebro. Estas percepciones, a su vez, aportarán nuevas ideas de blancos farmacológicos. En otras palabras, una vez que los científicos entiendan como las variaciones en estos genes llevan a que las células del cerebro se degeneren sabrán como prevenir que el proceso continúe. Junto con una prueba para detectar el PSP en sus etapas tempranas, este tipo de tratamientos podría lograr prevenir la PSP. Este proceso de múltiples pasos es la guía hacia una cura y es patrocinada por CurePSP.

¿La PSP podría ser causada por toxinas?

Hay pruebas de que los productos químicos en el medio ambiente o la dieta puede contribuir a la causa de la PSP. Encuestas de PSP pacientes han demostrado, en promedio, menor nivel educativo en personas con PSP. Esto sugiere que parte de la causa de la PSP podrán ser determinados factores ocupacionales exponer a las personas a diferentes sustancias químicas que se encuentran las personas con más sedentaria u oficina dependiente de ocupaciones. Otra posibilidad es que las personas con menos educación tienden a vivir en zonas próximas a los polígonos industriales, algunos de los cuales pueden generar toxinas.

Una clave importante que apoya el rol de la dieta proviene de la isla de Guadalupe en el Caribe. Las personas de Guadalupe son mucho más propensas a desarrollar PSP y otros síndromes parkinsonianos atípicos que las personas de otros lugares. Una encuesta por cuestionario realizada en Guadalupe reveló que las personas con enfermedades similares a la PSP eran más propensas que otras de haber consumido frutas de la familia de la guanábana. Se ha demostrado que estas frutas tienen toxinas causantes de daños al cerebro parecidos a los de la PSP cuando estas le fueron administradas a ratas de laboratorio. Todavía no sabemos qué alimentos en la dieta occidental, si es que alguno, puede contener toxinas similares. La investigación sobre esta cuestión está en marcha.

Otra parte del mundo donde se ha observado un aumento en el número de pacientes con PSP es en algunos suburbios del norte de Francia. Esta área antes era industrial, y se cree contaminó el suelo con metales durante gran parte del siglo XX. Las investigaciones están en curso para reducir la larga lista de toxinas que pueden explicar este fenómeno y, subsecuentemente, evaluar el rol de estas toxinas en el desarrollo de la PSP en otros lugares del mundo.

¿Cómo puedo contribuir a la investigación?

CurePSP recibe donaciones para su programa de becas de investigación. Desde su creación en 1997, el programa ha otorgado más de 10 millones de dólares a instituciones, investigadores experimentados con historiales excelentes de productividad y a investigadores jóvenes capacitados con ideas originales. CurePSP respalda proyectos con potencial para producir resultados preliminares que luego podrían ser explorados más a fondo mediante el subsidio otorgado por organismos gubernamentales. Se recomienda no restringir sus donaciones a un país o continente. Muchas organizaciones nacionales que patrocinan investigaciones en la enfermedad de Parkinson también pueden favorecer a investigadores de la PSP. Es importante anotar que su apoyo a la investigación en la enfermedad de Parkinson añade a nuestro conocimiento de la PSP.

Otra forma de ayudar a la investigación es participando en estudios de la PSP cuando se lo solicite un investigador. Hay muchas clases de estudios diferentes, y se le puede pedir que conteste cuestionarios, tome exámenes o pruebas o incluso que tome un medicamento experimental. Hay tan pocas pacientes con PSP que cada paciente puede hacer una contribución muy importante al medio. Le recomendamos unirse a la lista de correo de CurePSP, mediante la cual investigadores podrán contactarlo con información sobre estudios de investigación en los cuales usted podría participar.

¿Debo hacer averiguaciones para donar mi cerebro después de la muerte?

Otra manera muy importante para ayudar a la investigación de PSP es para hacer arreglos para donar su cerebro después de la muerte. CurePSP apoya la Eloise H. Troxel Memorial Banco cerebral localizado en la Clínica Mayo de Jacksonville, FL. Cerebros donados se almacenan y se utilizan sólo para la investigación en PSP por investigadores legítimos que lo soliciten. Donar a un cerebro banco no interferir con los arreglos funerarios y cuesta unos cientos de dólares por gastos de transporte y extracción del cerebro, que pueden ser reembolsados por CurePSP. La familia recibirá, sin cargo, un completo informe de diagnóstico de la Mayo Clinic, patólogo Dennis W. Dickson, MD, quien es una de las máximas autoridades del mundo en PSP y trastornos relacionados. Más información está disponible en CurePSP o llamando al cerebro Banco directamente al 904-953-2439. Hay varios otros bancos de cerebro en todo el país, generalmente situados en los principales hospitales universitarios.

¿Debo unirme a un grupo de apoyo?

Puede ser de gran valor incorporarse a un grupo de personas que comparten un mismo problema. Generalmente en estos grupos se intercambian consejos útiles sobre las maneras de enfrentarse física y psicológicamente a las limitaciones de la enfermedad. También se puede aprender más acerca de la enfermedad y su tratamiento cuando se escuchan las opiniones de panelistas invitados. Muchos de los grandes centros médicos del país tienen un grupo de apoyo de Parkinson que acoge a miembros con PSP. Aunque hay mucha menos gente con PSP que con Parkinson en un área geográfica determinada, varios grupos de apoyo se han organizado de manera exitosa para pacientes con PSP en los Estados Unidos, particularmente en áreas metropolitanas. Todo lo que se necesita es un organizador con tiempo y motivación. Puede contactar a CurePSP para obtener más información.

Una misión importante de CurePSP es incrementar la conciencia del público y del gremio médico sobre la PSP, con el fin de promover su diagnóstico. Si, como sospechamos, la PSP resulta ser mucho más común de lo que se cree, la mejoría de los métodos de diagnóstico podrán permitir el crecimiento de los grupos de apoyo locales. Esto, a su vez, fomentará el crecimiento de CurePSP, y fomentará la investigación de la causa y potencial cura de esta singular y enigmática enfermedad.



UNLOCKING THE SECRETS OF BRAIN DISEASE®

1216 Broadway
2nd Floor
New York, NY 10001
347-294-2873 (CURE)
info@curepsp.org
www.curepsp.org
[Facebook.com/curepsp.foundation](https://www.facebook.com/curepsp.foundation)

©2020 CurePSP, Inc. CurePSP, Unlocking the Secrets of Brain Disease, and Because Hope Matters are registered trademarks of CurePSP, Inc.