

Sección: Artículos de Revisión Bibliográfica

Nueva visión terapéutica de la enfermedad de Parkinson

Autores: José Luis Calderón Álvarez Tostado^{1*} y Gerardo Rivera Silva^{1**}

¹ Laboratorio de Neurociencias y Biotecnología, Universidad Panamericana, México. *Estudiante de Medicina, **PhD
Av. Donatello No 59, Col. Insurgentes Mixcoac. Delegación Benito Juárez, CP 03920. México, Distrito Federal. TEL. 54
82 17 00 EXT. 5687. FAX. 54 82 17 20.
Correo electrónico: grivera@up.edu.mx

La Enfermedad de Parkinson es un reto para numerosos investigadores en busca de un tratamiento que detenga la progresión del padecimiento. Las estrategias actuales para encontrar dicha solución se han visto opacadas por resultados ambiguos. La bionanotecnología (manipulación celular a escala de átomos y moléculas) y el reciente desarrollo de bionanomateriales que permiten la regeneración neuronal, constituyen una posibilidad no sólo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o traumáticas del sistema nervioso central (SNC), sino para consolidar el trabajo científico interdisciplinario, que es donde se encuentra el futuro de la ciencia.

Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una afección neurodegenerativa causada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Afecta aproximadamente a 1.5 millones de estadounidenses y se reportan 500,000 casos nuevos anualmente. La EP es progresiva y no existe un tratamiento que haya demostrado detener el avance del padecimiento.

Los síntomas de la EP son causados por la pérdida de neuronas que se encuentran en la *substantia nigra* (en la zona ventral de la *pars compacta*) y en el *locus coeruleus*. En el momento de la aparición de los síntomas, la *substantia nigra* ha perdido aproximadamente el 60% de las neuronas dopaminérgicas y el contenido de dopamina está 80% por debajo de los niveles normales. La razón por la que ocurre no es muy clara, se han propuesto modelos genéticos, inmunológicos, inducidos por medicamentos, metabólicos, etc. Pero se

desconoce la etiología de la enfermedad, y las estrategias terapéuticas de las que se dispone actualmente se enfocan en el tratamiento de los síntomas, no en el proceso etiológico causal.

Existen múltiples opciones terapéuticas para el manejo de la enfermedad, entre las cuales están el tratamiento médico, quirúrgico, modificaciones en el estilo de vida, terapia física, y se encuentran aún en experimentación alternativas terapéuticas que incluyen el uso de células madre. Sin embargo, ninguna de ellas ha demostrado tener un resultado satisfactorio, por lo que la bionanotecnología se ha convertido en la opción terapéutica más esperanzadora.

La ciencia debe ser un trabajo interdisciplinario en el que se involucren áreas que en antaño se hubiesen considerado radicalmente distintas, pero hoy, el reto

planteado no es únicamente conjuntar grupos interdisciplinarios de científicos, sino hacerlos trabajar por un fin común. Dicho esto y conociendo los avances tecnológicos contemporáneos, nos encontramos en el umbral de una nueva era, en la cual, la ciencia revolucionará nuestro estilo de vida. Por lo tanto, las opciones para encontrar el tratamiento de la EP se amplían y se pueden discutir nuevos métodos que nos aproximen de una manera tangible al descubrimiento de la cura de esta enfermedad neurodegenerativa.

Terapéutica actual

Alternativas médicas de tratamiento en la EP	
Precusores de dopamina	Levodopa +/- carbidopa
Agonistas dopaminérgicos	Bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropirinol, lisurita, apomorfina, cabergolina, piribedil
Inhibidores de COMT	Tolcapone y entacapone
Liberadores de dopamina	Amantadina
IMAO	Selegilina
Anticolinérgicos	Trihexifenidil, benzotropina, etopropazina, biperiden, cicrimina, prociclidina
Antihistamínicos	Difenhidramina, orfenadrina, fenindamina, clorfenoxamina
Antidepresivos	Amitriptilina, fluoxetina y otros inhibidores de la recaptura de serotonina
Relajantes musculares	Ciclobenzaprina, diazepam.
Antidopaminérgico periférico	Domperidona

L-dopa

La levodopa (L-dopa) se introdujo al mercado aproximadamente hace 35 años y revolucionó

el manejo de la EP. La L-dopa se convierte en dopamina, ésta activa los receptores dopaminérgicos presinápticos o postsinápticos. En la EP, las neuronas dopaminérgicas que aún sobreviven captan la L-dopa y tratan de compensar la actividad perdida; incluso llegan a normalizar los niveles de dopamina. Para la mayoría de los pacientes, la L-dopa mejora los síntomas de bradicinesia (lentitud de movimiento), rigidez y temblor. Actualmente este tratamiento se considera como el más efectivo en el manejo de muchos de los síntomas de la EP (1).

Carbidopa

Dado que la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD), enzima que convierte la L-dopa en dopamina, es relativamente eficaz, el 95% de la L-dopa administrada se convertirá en dopamina fuera del sistema nervioso central (SNC). Si se administra sola, hay que emplear dosificaciones elevadas que se desaprovechan o incluso perjudican.

Por ello, la L-dopa no se administra sola y se le suma la Carbidopa (Bensazetida en Europa), que están relacionadas estructuralmente con la LAAD e inhiben su acción en los tejidos periféricos. El administrar conjuntamente estos fármacos reduce la cantidad necesaria de L-dopa en un 75%, aumenta la vida media de la L-dopa y se consiguen niveles cerebrales más estables (2).

Agonistas dopaminérgicos

Se han desarrollado numerosos sustitutos para la L-dopa; a diferencia de ella, estos medicamentos no tienen que ser modificados por procesos enzimáticos en el tejido neuronal para así adquirir su forma activa. Esta familia de medicamentos son los agonistas dopaminérgicos, que aunque causan menores

alteraciones motoras, tienen otros efectos adversos (3).

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos pueden mejorar los movimientos anormales en la EP, pero el hecho de que puedan causar amnesia e incluso psicosis, hace reflexionar al clínico para utilizarlos de una manera más cuidadosa en los pacientes que pueden tener mayor susceptibilidad (aquellos mayores de 70 años). Existen otros medicamentos como: los antihistamínicos, los antidepresivos tricíclicos y la ciclobenzaprina, que tienen efectos anticolinérgicos más leves y que los hacen útiles particularmente en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada (4).

Amantadina

La amantadina se desarrolló inicialmente como un medicamento antiviral y por coincidencia se encontró que ayudaba en el control de los síntomas de la EP. Actúa como un agente dopaminérgico indirecto que aumenta la liberación de dopamina y posiblemente inhibe la recaptura de la misma en las terminales presinápticas. Desafortunadamente sus beneficios se terminan en cuanto las reservas de dopamina han sido agotadas (algunos meses después de iniciado el tratamiento). Además deben de considerarse los efectos adversos que puede tener, tal como lo son el edema de rodilla o alucinaciones visuales. Este medicamento puede ser útil ya que puede disminuir la cantidad de L-dopa requerida al inicio del tratamiento, pero lo hará solo por un breve periodo de tiempo (5). Se utiliza en pacientes en etapas iniciales de la EP para aminorar síntomas como fatiga, temblor o bradicinesia, también puede ser utilizada en pacientes en etapas avanzadas para disminuir, particularmente, los movimientos anormales e involuntarios (discinesias).

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Otro medicamento frecuentemente utilizado en la terapia de la EP es la selegilina, ésta actúa inhibiendo a la monoamino-oxidasa B (MAO-B). Ya que esta enzima actúa degradando a la dopamina; su inhibición permite que su acción se prolongue y así, se puedan mejorar los síntomas de la EP. Retrasa aproximadamente 9 meses la necesidad del uso de L-dopa y además se cree que confiere protección para la progresión de la enfermedad. Se debe de considerar como uno de los medicamentos que se pueden utilizar en etapas tempranas para retrasar el uso de la L-dopa, pero no se tiene evidencia suficiente para afirmar que retrasa la progresión (6).

Antidepresivos

La amitriptilina puede ser útil por sus efectos anticolinérgicos y soporíficos para tratar los síntomas motores, así como por su efecto antidepresivo. Los inhibidores de la recaptura de serotonina son efectivos en la terapia de la depresión, sin embargo, pueden agravar la sintomatología si los pacientes no tienen un adecuado apego al tratamiento antiparkinsoniano. El diazepam ayuda a reducir el estrés, lo cual contribuye a la aparición del temblor. Existen otros antidepresivos disponibles que también se pueden utilizar en la EP, cisaprida, clozapina y quetiapina entre otros, pero de ellos se debe tener en cuenta las reacciones adversas (7).

Cirugía

El tratamiento quirúrgico se reserva para los pacientes que no han respondido al tratamiento médico.

Con las nuevas técnicas de imagen y la mejor comprensión de las relaciones neuroanatómicas de los núcleos que intervienen en la patogénesis del Parkinson,

han hecho renacer el interés por la cirugía como un tratamiento viable de la enfermedad (8).

Procedimientos Quirúrgicos utilizados en Parkinson

Cirugía Ablativa

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Palidotomía• Talamotomía |
|---|

Estimulación cerebral profunda

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Estimulación Talámica• Estimulación del Globo Pálido• Estimulación del Núcleo Subtalámico |
|---|

Regenerativa

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Transplante de células tronco dopaminérgicas |
|--|

La *talamotomía* (destrucción parcial del tálamo) y la *estimulación talámica* tienen como objetivo el núcleo ventral medial y se utilizan para el temblor contralateral resistente a tratamiento. La *palidotomía* tiene como objetivo la destrucción de la porción posterolateral del *globus pallidus* (es el sitio de las fibras excitadoras glutamatérgicas) y se emplea para el tratamiento de la distonía (contracciones musculares permanentes e involuntarias) y corea contralateral inducida por dopamina (movimientos incontrolados), así como ha mostrado alivio en la lentitud del movimiento y temblor.

La *estimulación del núcleo subtalámico* reduce la bradicinesia y el temblor en los pacientes que responden a L-dopa, pero no es efectiva contra los síntomas L-dopa resistentes.

El *transplante de células madre neurales*, ha surgido como una nueva opción terapéutica, pero no ha demostrado ser verdaderamente efectiva y se requieren más pruebas de laboratorio para comprobar su funcionalidad (9).

Nuevos Métodos Terapéuticos

La nanotecnología es un conjunto de técnicas que se usan para manipular la materia a la escala de átomos y moléculas. Un nanómetro es la millonésima parte de un milímetro. Por ello, al hablar de “bionanotecnología”, estamos hablando de manipular las células a la escala de átomos y moléculas.

Recientemente se ha desarrollado un bionanomaterial (IKVAV-PA) que permite la diferenciación selectiva de células progenitoras neurales hacia neuronas bien diferenciadas, lo que ha permitido sentar las bases de lo que puede ser la revolución científica, la aplicación de los bionanomateriales en el cuerpo humano (10).

El IKVAV-PA es un pentapéptido (isoleucina-lisina-valina-alanina-valina), que promueve el crecimiento dendrítico, además de dirigirlo. Esta nanofibra se administra por medio de cirugía estereotáxica (técnica neuroquirúrgica de mínima invasión) en las regiones afectadas. En las pruebas de laboratorio a las que ha sido sometido dicho bionanomaterial, estimula la generación de nuevas neuronas y desalienta la migración de astrocitos, su efectividad se ha demostrado en la retina y en la sustancia negra (10,11).

Conclusión

En el campo de las neurociencias uno de los dogmas más arraigados era la incapacidad de regeneración del SNC después de una lesión traumática, isquémica o por una enfermedad neurodegenerativa. La EP es un padecimiento neurodegenerativo que se ha convertido en un reto terapéutico para clínicos e investigadores, puesto que en la actualidad sólo existe un tratamiento paliativo no curativo. Sin embargo, con el advenimiento del bionanomaterial IKVAV-PA, que promueve la generación de nuevas neuronas, mientras que evita la cicatrización del tejido del SNC, ha permitido

dar una nueva visión terapéutica para la EP. Derivando todo ello, en interesantes perspectivas curativas de una de las enfermedades más difíciles de controlar.

Bibliografía

1. Brooks, D.J. 2008. L1 Modification of L-DOPA metabolism: Benefits and problems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34, 1, S7.
2. Seeberger, L.C. and Hauser, R.A. 2007. Optimizing bioavailability in the treatment of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 53, 7, 791-800.
3. Izumi, Y., Yamamoto, N., Kume, T., Katsuki, H., Sawada, H., and Akaike, A. 2008. Regulation of intracellular dopamine levels by dopaminergic drugs: involvement of vesicular monoamine transporter. *European Journal of Pharmacology*, 582, 1-3, 52-61.
4. Salamone, J.D., Mayorga, A.J., Trevitt, J.T., Cousins, M.S., Conlan, A., and Nawab, A. 1998. Tremulous jaw movements in rats: a model of parkinsonian tremor. *Progress in Neurobiology*, 56, 6, 591-611.
5. Zibetti, M., Pesare, M., Cinquepalmi, A., Rosso, M., Bergamasco, B., Ducati, A., LaMotte, M., and Lopiano, M. 2008. Antiparkinsonian therapy modifications in PD patients alter STN DBS: A retrospective observational analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, In Press, Corrected Proof.
6. LeWitt, PA., and Taylor, D.C. 2008. Protection Against Parkinson's Disease Progression: Clinical Experience. *Neurotherapeutics*, 5, 2, 210-225.
7. Freo, U., Merico, M., Ermani, M., and Ori, C. 2008. Cerebral metabolic effects of fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline in the conscious rat. *Neuroscience Letters*, 436, 2, 148-152.
8. Thobois, S., Guillouet, S., and Broussolle S. 2001. Contribution of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurophysiologie Clinique*, 31, 5, 321-340.
9. Svendsen, C. 2008. Stem Cells and Parkinson's Disease: Toward a Treatment, Not a Cure. *Cell Stem Cell*, 2, 5, 412-413.
10. Silva, G.A., Czesler, C., Niece, K.L., Beniash, E., Harrington, D., Kessler, J.A., and Stupp, S.I. 2004. Selective Differentiation of Neural Progenitor Cells by High-Epitope Density Nanofibers. *Science*, 303, 1352-1355.
11. Rivera, G., Calderón, J., y Avila, E. 2007. "Neuronal regeneration with IKVAV-PA in mice with Parkinson's Disease. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 8, 5, 427-428.