

Historia de la Enfermedad de Parkinson

Una mirada desde el pasado al presente y futuro del tratamiento de la enfermedad de Parkinson en el bicentenario de su descripción por James Parkinson en 1817

Dr Félix Viñuela.

Neurólogo. Servicio Neurología. Hospital Univ Virgen Macarena.

Coordinador. Sección Neuropsicología. Sociedad Española de Neurología

Presidente. Sociedad Andaluza de Neurología

Antecedentes históricos de la medicina precientífica

- Se conocía la enfermedad de Parkinson, con el nombre de **Kampavata** en la **ayurveda** (Susruta 600 AC).
- El **ayurveda** (sánscrito आयुर्वेद,) es un antiguo sistema de medicina tradicional originado en la India. El término sánscrito āyurveda está formado por āyuh: 'duración de la vida' y veda 'verdad, conocimiento'
- El término **Kampavata** significa “temblor del vata”.
 - La naturaleza primordial, el estado natural o la constitución es conocido en los cinco elementos básicos que se manifiestan en el cuerpo humano en la Tridosha (tres humores o doshas): Vata, Pitta y Kapha.
 - El aire del cuerpo, Vata, se manifiesta a partir del Éter y de los elementos aéreos, Pitta se manifiesta tanto del fuego como del agua, mientras Kapha lo hace de los elementos tierra y agua.
 - Vata significa "lo que hace mover las cosas". Es la fuerza motivadora detrás de los otros 2 humores.
 - Un balance perfecto Vata-Pitta-Kapha es esencial para las condiciones fisiológicas normales y cualquier desequilibrio resulta en enfermedad.

¿Quién fue James Parkinson 1755-1824?

- Hijo de John Parkinson, un cirujano y boticario que ejercía en el distrito de Hoxton, en Londres. Nació el 11 de abril de 1755.
- Fue uno de primeros estudiantes que entraron en el London Hospital Medical College, donde estuvo durante seis meses. También aparece en una lista de cirujanos aprobados en 1784.
- El 21 de mayo de 1783 contrajo matrimonio con Mary Dale; tuvieron seis hijos, dos de los cuales fallecieron antes de superar el periodo de la infancia.
- Partidario de los principios de la Revolución francesa, Parkinson se convirtió en un abogado de los desvalidos. Publicó una gran cantidad de panfletos con la firma "Old Hubert" que le causaron muchos problemas. Abogó por la reforma del Parlamento, por la representatividad y por el sufragio universal.
- Entre 1799 y 1807, Parkinson volvió a publicar trabajos de tipo médico. Entre estos podemos mencionar los que dedicó a promocionar la mejora de la salud y del bienestar de la población, Medical Admonitions to Families (1801) y The Villager's Friend & Physician (1804).
- El trabajo médico más conocido de Parkinson fue Essay on the shaking palsy (1817). Después de tres largas décadas de experiencia clínica, en este estudio describe la enfermedad que denominó “parálisis agitante”.



AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:
PRINTED BY WHITTAKER AND ROWLAND,
Great Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

La publicación se hizo en 8ª y tiene 66 páginas. Se divide en cinco capítulos con un prólogo o prefacio de cuatro páginas.

Definir la enfermedad, un paso previo a “dominarla”

- “La enfermedad con respecto a la que se emprende la siguiente investigación es de naturaleza sumamente aflictiva. A pesar de lo cual, todavía no ha obtenido un lugar en la clasificación de los nosologistas; algunos han considerado sus característicos síntomas como enfermedades destacadas y diferentes, y otros han dado su nombre a enfermedades que esencialmente difieren de ésta; mientras que el paciente descontento la considera como un mal de cuyo dominio no tiene posibilidad de escapar” (Prefacio pág ii).

Caso I: jardinero

- “Hombre de más de 50 años de edad, que había llevado diligentemente el negocio de un jardinero y una vida de notable templanza y sobriedad. El comienzo de la enfermedad se manifestó por un ligero temblor del brazo y de la mano izquierdos, una circunstancia que él estaba dispuesto a atribuir al hecho de haber estado ocupado durante varios días en un trabajo que requería un esfuerzo considerable de ese miembro. (···) No había experimentado ningún ataque repentino que pudiese haber conducido a una apoplejía o hemiplejía.” (pág. 10).

Caso II: auxiliar juez

- “El sujeto del caso que se cita a continuación se encontró casualmente en la calle. Era un hombre de 62 años de edad que había pasado la mayor parte de su vida como encargado en el despacho de un juez. Sufría la enfermedad desde hacía unos ocho o diez años. Sus extremidades se agitaban considerablemente, hablaba interrumpidamente y su cuerpo estaba muy arqueado y tembloroso. Andaba casi por completo sobre la parte delantera de sus pies, y habría caído a cada paso sin no se hubiera apoyado en su bastón. El describió que la enfermedad había aparecido muy gradualmente” (pág. 11).

Caso III: mariner

- “El siguiente caso se observó también por casualidad en la calle. El sujeto era un hombre de unos sesenta y cinco años de edad, de compleción notablemente atlética. La agitación de sus extremidades, y a su vez de la cabeza y de todo el cuerpo era demasiado violenta para permitir designarla como temblores. Era totalmente incapaz de andar; el cuerpo estaba tan arqueado y la cabeza tan inclinada hacia delante que lo obligaban a desplazarse en una carerilla continuada y a emplear su bastón cada cinco o seis pasos para enderezarse apoyando el extremo de éste con gran fuerza contra el pavimento. Comentó que había sido mariner y atribuía sus males al hecho de haber estado confinado durante varios meses en una prisión española, donde había yacido, durante todo el período de su encarcelamiento, sobre la desnuda tierra húmeda. En este caso la enfermedad duraba desde hacía tiempo y había progresado tanto, que permitía pocas o ninguna perspectiva de alivio.” (pág 11-12).

Caso IV

- “Caballero de unos cincuenta y cinco años, que había experimentado temblores de los brazos unos cinco años antes.” (pág. 13)

Caso V: a distancia

- “visto a distancia, parecía producirse en un grado extremo uno de los síntomas característicos de esta enfermedad, la incapacidad de moverse excepto a paso de carrerilla. Parece que el caballero necesitaba ser ayudado por su asistente que de pie delante de él con una mano colocada en cada hombro, para que, mediante un suave balanceo hacia atrás y hacia delante lograra el equilibrio; cuando, a una señal, empezara a caminar a paso de carrerilla, el ayudante se separaría de él y corriendo hacia delante se prepararía para cogerlo y prevenir su caída, después de que éste hubiese dado unos veinte pasos.” (págs 13-14)

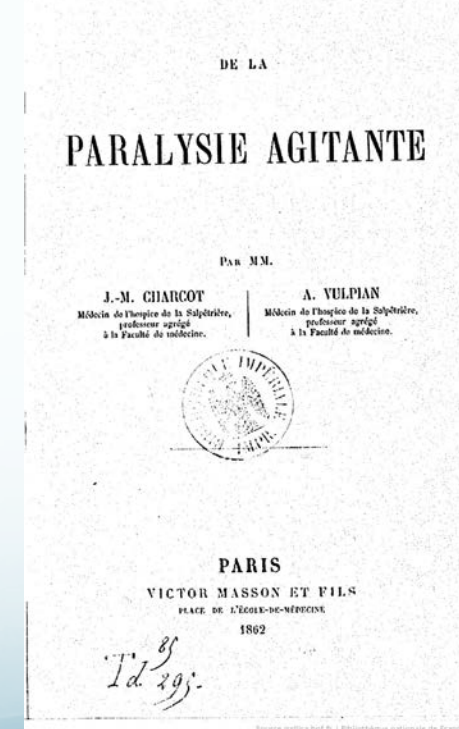
Caso VI

- “tiene setenta y dos años de edad. Ha llevado una vida de templanza... Hace alrededor de once o doce años, o quizá más, percibió primero una debilidad en la mano y brazo izquierdos, y poco después comenzaron los temblores. Aproximadamente tres años más tarde el brazo derecho se quedó afectado de un modo similar, y poco después los movimientos convulsivos se extendieron por todo el cuerpo y emperzaron a interrumpir el habla. Unos tres años después afectó a las piernas. En los últimos años la acción de los intestinos era muy débil, y en dos o tres ocasiones distintas tuvo, con gran dificultad, que claudicar a la acción de purgantes muy fuertes..Al preguntarle si andaba con mucha aprensión de caer hacia delante dijo que sufría mucho por ello. (págs. 14-18).

Definición de la enfermedad

- “Movimiento trémulo involuntario, con disminución de la fuerza muscular, en partes del cuerpo no activas e incluso cuando se sujetan; con una propensión a doblar el tronco hacia delante y a pasar de andar a correr.” (pág 1).
- “Andar se convierte en tarea que no puede realizarse sin prestar considerable atención. Las piernas no se elevan hasta cierta altura, o con la rapidez que ordena la voluntad, de modo que se requiere el máximo cuidado para prevenir frecuentes caídas” (págs. 4-5).
- “el sueño se vuelve muy perturbado” (pág 7).

- 1861: Trousseau (1801-1867)) se le atribuye la primera descripción concreta de bradicinesia relatando el progresivo enlentecimiento de la apertura repetida de la mano, ampliando el espectro del trastorno mencionando la rigidez y la asociación de clínica cognitiva.
- 1861 Jean Martin Charcot (1825-1893), fundador de la Neurología moderna, en su obra De la Paralyse agitante (Charcot y Vulpain, 1861)
 - “Después de la publicación del Dr Parkinson, muchos autores se han ocupado de la Parálisis agitante”
 - Completa la descripción clínica
 - A finales del siglo XIX acuña el epónimo ‘maladie de Parkinson’



Una vista del presente desde el pasado: Criterios diagnósticos actuales de la enfermedad de Parkinson

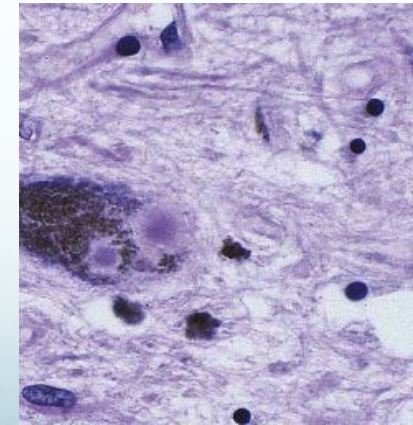
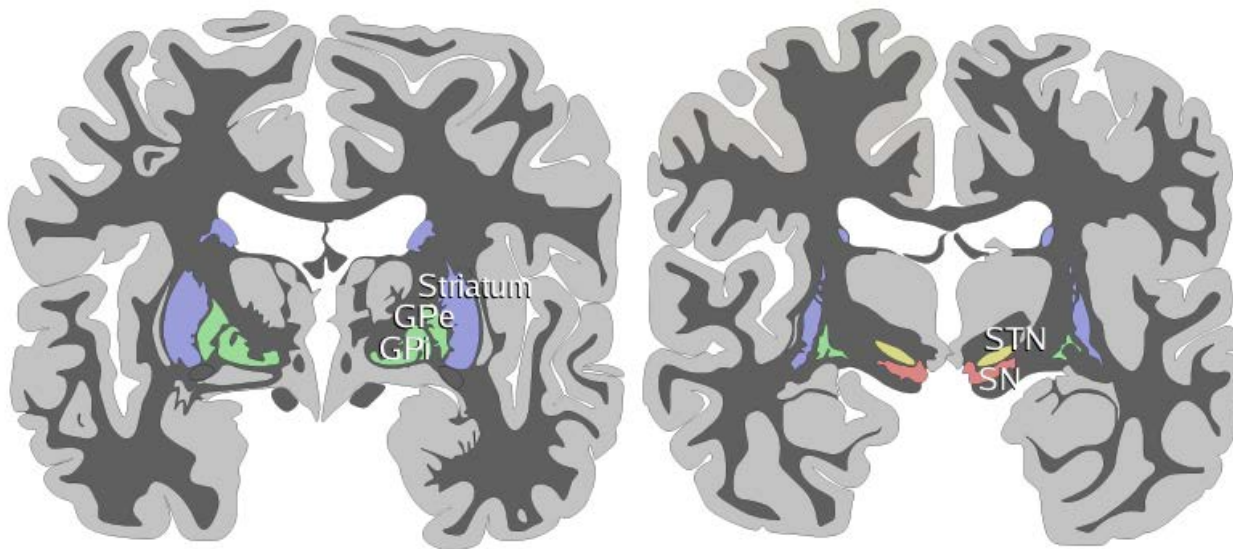
- Según la “Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2016” de la Sociedad Española de Neurología:
 - El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson sigue siendo clínico
 - Se recomienda el uso de los criterios validados del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB) para el diagnóstico clínico.
 - Diagnóstico de parkinsonismo
 - Bradicinesia
 - Y al menos uno de los siguientes:
 - Temblor reposo
 - Rigidez muscular
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.
 - Otros hallazgos clínicos que excluyen/apoyan la enfermedad de Parkinson como causa del parkinsonismo.

Definir la enfermedad: un paso previo al descubrimiento de su causa

- “La enfermedad había pasado particularmente inadvertida y la labor de determinar su naturaleza y causa mediante la investigación anatómica...” (prefacio iii)
- “Que estos amigos de la humanidad y de las ciencias médicas, quienes ya nos han revelado muchos de los procesos mórbidos por los que se ven abreviados la salud y la vida, pudieran interesarse por extender sus investigaciones sobre esta dolencia, era muy deseable, y se confió que ello fuera posible mediante la publicación de estos comentarios.” (prefacio iii-iv)
- “El autor ... se sentirá completamente recompensado por haber estimulado la atención de quienes pueden indicar los medios más adecuados para aliviar una dolencia tan angustiosa.” (prefacio iv)

En busca de la causa de la enfermedad de Parkinson (I): Neuropatología

- 1895: Brissaud (1852-1909), pupilo de Charcot, teorizaría por primera vez, a raíz de observaciones clínico-patológicas, la implicación de la SNc en la patogénesis del trastorno.
- 1913: el patólogo Friederich Lewy (1885-1950) describe la presencia de inclusiones en el citoplasma de neuronas pigmentadas en la SNc (cuerpos de Lewy).
- 1919: el neuropatólogo uzbeko Constantin Tretiakoff (1892-1958) estudia los cerebros de nueve pacientes parkinsonianos y subrayando como lesión subyacente de la enfermedad la pérdida de neuronas pigmentadas en la SNc y la presencia en el citoplasma de dichas células de las inclusiones descritas por Lewy.

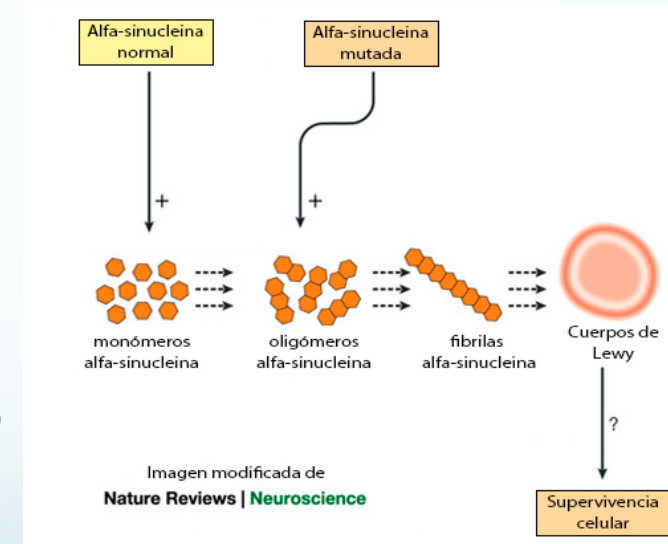


En busca de la causa de la enfermedad de Parkinson (II): Neurotransmisión

- 1957: el sueco Arvid Carlsson (1923-) (premio Nobel en el año 2000) demostró que la dopamina era un neurotransmisor y que sus niveles en los ganglios de la base (GB) eran altos en sujetos sanos y deficitarios en modelos animales de parkinsonismo.
- 1961: sus trabajos sirvieron de base a los exitosos ensayos en pacientes parkinsonianos de Birmakmayer y Hornykiewicz (Birkmayer and Hornykiewicz, 1961) con levodopa intravenosa.
- 1968: y los de Cotzias (Cotzias, 1968) con levodopa oral (Cotzias, G. C. 1968. L-Dopa for Parkinsonism. N Engl J Med, 278, 630.)
- La L-Dopa, el precursor oral de la dopamina, es el eje del tratamiento de la EP hasta nuestros días.

En busca de la causa de la enfermedad de Parkinson (III): Biología molecular

- 1997: Se descubre del gen de la alfasinucleína, la proteína que se acumula en las neuronas productoras de dopamina cuando enferman. Su plegamiento anormal es una característica distintiva de esta patología (Polymeropoulos et al., Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science, 1997).
- Buscar una forma de hacer visible a la proteína alfasinucleína en las pruebas de imagen o detectarla en el líquido cefalorraquídeo es uno de los retos en esta patología.
- Facilitaría los cribados en personas con síntomas que se asocian a la enfermedad de Parkinson, como la hiposmia u otros que son muy frecuentes en la población general, como estreñimiento, depresión o trastornos del sueño.
- Encontrar estos biomarcadores, el santo grial de las enfermedades neurodegenerativas, podría permitir detectar esta patología en sus inicios, cuando aún no han aparecido los primeros síntomas y han muerto pocas neuronas.

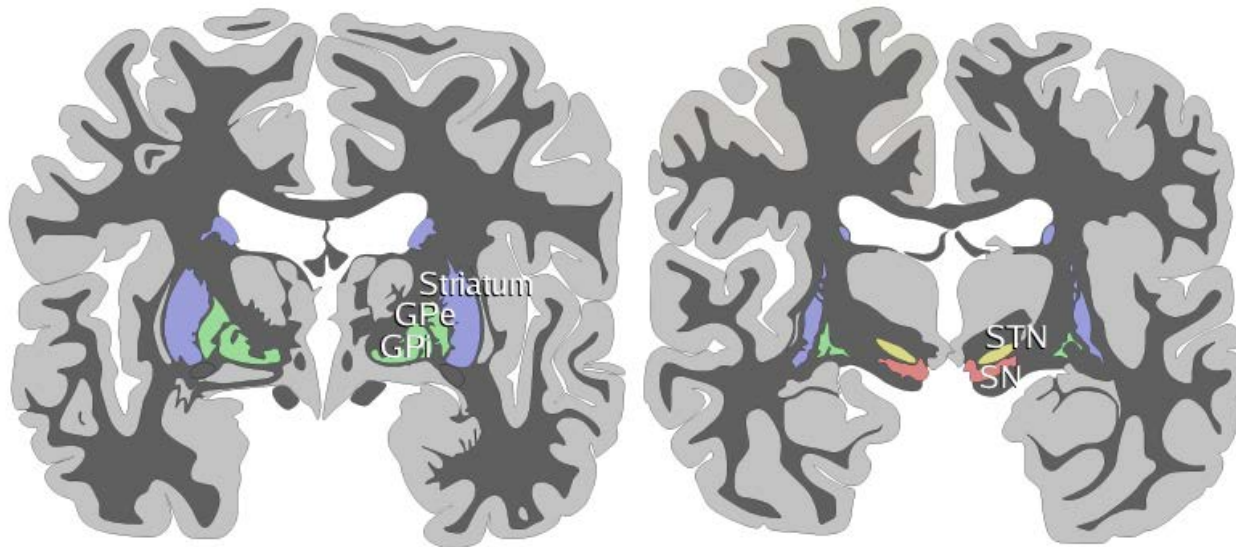


Definir la enfermedad: un paso previo a la curación

- “A través de estas repetidas observaciones, el autor esperó llegar a una conjetura probable en cuanto a la naturaleza de la dolencia, y que la analogía sugiriera unos medios tales que pudieran aportar alivio, y quizás incluso la curación, si se empleaban antes de que la enfermedad llevara largo tiempo establecida” (prefacio iii).

En busca de la curación de la enfermedad de Parkinson: Tratamiento quirúrgico sintomático (DBS)

- 1958: técnicas ablativas quirúrgicas (Hassler and Riechert).
 - El éxito de la levodopa llevó a su progresivo abandono.
- La aparición de la reversible y menos agresiva estimulación cerebral profunda (Limousin et al., 1995) del Gpi y STN, han revitalizado este abordaje en los últimos años, en casos no bien controlados con medicación.



En busca de la curación de la enfermedad de Parkinson: Tratamiento médico sintomático

- Estimulando vía de la dopamina
 - Precursor dopamina: Levodopa
 - +/- Inhibidores dopa-decarboxilasa
 - +/- Inh COMT
 - IMAO-B
 - Agonistas dopaminérgicos
 - Amantadina (parcialmente)
- Bloqueando vía acetilcolina
 - Anticolinérgicos

Neurofarmacología: síntesis química vs origen natural Levodopa vs Mucuna pruriens

- Había **un remedio medicinal en la ayurveda para el Kampavata**: una leguminosa tropical de la familia de las fabáceas, conocida vulgarmente por diversos nombres, entre ellos grano de terciopelo, por el aspecto de sus semillas. Su nombre científico es **Mucuna pruriens** y contiene levodopa
 - Damodaran M. Isolation of 1-3:4-dihydroxyphenylalanine from the seeds of Mucuna pruriens. Biochem J. 1937
 - Katzenschlager R. Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study.. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004



En busca de la curación de la enfermedad de Parkinson (III): Tratamiento etiopatogénico

- Si la agregación y plegado anómalo de la proteína alfa-sinucleína es la causa de la enfermedad.
- Si fuera posible detectar la sinucleína precozmente mediante técnicas análisis de LCR y/o PET con radioligandos específicos.
- De modo equivalente a reducir la proteína beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer, la otra gran enfermedad neurodegenerativa, con la que comparte muchas similitudes etiopatogénicas.
- Entonces, sería posible la curación de la enfermedad, tal y como anticipaba James Parkinson hace 200 años.

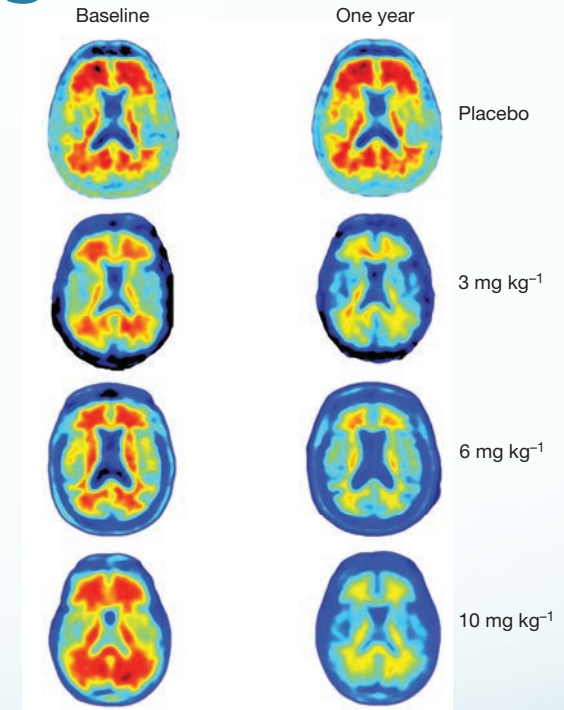


Figure 1 | Amyloid plaque reduction with aducanumab: example amyloid PET images at baseline and week 54. Individuals were chosen based on visual impression and SUVR change relative to average one-year response for each treatment group ($n = 40, 32, 30$ and 32 , respectively). Axial slice shows anatomical regions in posterior brain putatively related to AD pathology. SUVR, standard uptake value ratio.

Antes de concluir estas páginas, puede ser apropiado observar una vez más que un importante objeto que se proponían obtener es el de dirigir la atención de quienes humanamente utilizan el examen anatómico en la detección de las causas y la naturaleza de las enfermedades particularmente hacia esta dolencia. A través de sus benevolentes esfuerzos puede determinarse la verdadera naturaleza del mismo y señalarse los modos adecuados de alivio o incluso de curación.

Para este tipo de investigadores, el arte de curar está ya muy en deuda con ellos por el aumento de sus poderes para disminuir el sufrimiento de la humanidad. El público es poco consciente del agradecimiento que debe a quienes, conducidos por el ardor profesional y los dictados del deber, se han consagrado a estas búsquedas bajo circunstancias de lo más desagradables e inhóspitas. Toda persona de consideración y sentimientos puede juzgar las ventajas producidas por los esfuerzos filantrópicos de un HOWARD, pero qué pocos pueden calcular los beneficios generados al género humano por los esfuerzos de un MORGAGNI, HUNTER o BAILLIE.

Muchas gracias
por su atención