

Trabajo Fin de Grado

Cambios histofisiopatológicos de la
Enfermedad de Parkinson.
Causas y mecanismos fisiopatológicos.

Histophysiopathological changes of Parkinson's Disease.
Causes and pathophysiological mechanisms.

Autor:

Daniel Gimeno Lázaro

Directores:

Jesús Ciriza Astrain

Estela Solanas Villacampa

Departamento de Anatomía e Histología Humanas
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza
Curso 2023-2024

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave.....	3
2. Abstract and keywords	4
3. Abreviaturas.....	5
4. Objetivos	6
5. Material y métodos.....	6
6. Introducción.....	8
7. Etiología y factores de riesgo	10
8. Histofisiopatología del Parkinson	12
8.1. Histopatología.....	12
8.2. Fisiopatología.....	14
8.2.1. Agregación de Alfa-Sinucleína	17
8.2.2. Disfunción mitocondrial.....	20
9. Diagnóstico y pronóstico	24
10. Tratamiento	30
11. Conclusiones	33
12. Bibliografía	34

1. Resumen y palabras clave

La enfermedad de Parkinson es una de las patologías más prevalentes de nuestra sociedad que presenta clínica de bradicinesia, temblor y rigidez, además de otros síntomas no motores. La etiología es idiopática, con múltiples factores de riesgo tanto genéticos como ambientales, existiendo algunos factores protectores. Sin embargo, ningún factor se puede señalar como completo responsable de la enfermedad. Su diagnóstico es principalmente clínico, siendo la historia clínica y la exploración neurológica las mejores herramientas, aunque en ocasiones hay pruebas complementarias que pueden ser de utilidad.

El tratamiento con L-Dopa o agonistas sigue siendo desde su descubrimiento el método de elección, aunque actualmente existen otros fármacos para potenciar su efecto, así como otros tratamientos para casos más específicos o más graves. La enfermedad se debe tratar desde las distintas disciplinas sanitarias para conseguir la mejor atención posible.

Los mecanismos histofisiopatológicos de la enfermedad del Parkinson llevan siendo estudiados desde el s. XIX y, a pesar de los recientes grandes avances de las últimas décadas, todavía es una incógnita el mecanismo por el cual se produce la patología. Este trabajo se centra en buscar, describir y aclarar las diversas hipótesis sobre los procesos que derivan en la agregación de la alfa-sinucleína que conforma los cuerpos de Lewy y la disfunción mitocondrial que provoca neurodegeneración. Estas alteraciones aparentan estrecha relación con la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra derivando en las alteraciones clínicas.

Este trabajo se ve englobado con la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) en el Proyecto de Innovación IKD13 Laborategia cuyo objetivo general es integrar competencias transversales y establecer un compromiso con los ODS en los TFG realizados por estudiantes de grados de la rama Biosanitaria.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, alfa sinucleína, mitocondria, fisiopatología, cuerpos de Lewy.

2. Abstract and keywords

Parkinson's disease is one of the most prevalent pathologies in our society that presents symptoms of bradykinesia, tremor and rigidity, in addition to other non-motor symptoms. The etiology is idiopathic, with multiple risk factors, both genetic and environmental, as some protective factors. Nonetheless, no factor can be pointed out as completely responsible for the disease. Its diagnosis is mainly clinical, with clinical history and neurological examination being the best tools, although sometimes there are complementary tests that can be useful.

Treatment with L-Dopa or agonists has continued to be the method of choice since its discovery, although there are currently other drugs to enhance its effect, as well as other treatments for more specific or more serious cases. The disease must be treated from different health disciplines to achieve the best possible care.

The histophysiological mechanisms of Parkinson's disease have been studied since the 19th century and, despite the recent great advances in recent decades, the mechanism by which the pathology occurs is still unknown. This work focuses on searching, describing and clarifying the various hypotheses about the processes that lead to the aggregation of alpha-synuclein forming Lewy bodies and the mitochondrial dysfunction causing neurodegeneration. These alterations seem closely related to the loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra, leading to clinical alterations.

This work is encompassed with the University of the Basque Country (UPV/EHU) in the IKDi3 Laborategia Innovation Project whose general objective is to integrate cross-cutting skills and establish a commitment to the SDGs in the final degree projects carried out by students from the Health and Biosciences branch.

Keywords: Parkinson's disease, alpha-synuclein, mitochondria, pathophysiology, Lewy bodies.

3. Abreviaturas

EP: enfermedad de Parkinson.

AD: autosómica dominante.

AR: autosómica recesiva.

LRRK2: Kinasa2 rica en leucina.

MPTP: 1-metil-4-fenil-6-tetrahidropiridina.

SNC: sistema nervioso central.

SIBO: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

SN: sustancia negra.

GB: ganglios basales.

SNpc: sustancia negra pars compacta.

SNpr: sustancia negra pars reticulata.

GABA: ácido gamma aminobutírico.

CL: cuerpos de Lewy.

ASN: α -sinucleína.

GPI: globo pálido interno.

GPe: globo pálido externo.

NST: núcleo subtalámico.

ACh: acetilcolina.

NTVL: núcleo talámico ventral lateral.

NTVa: núcleo talámico ventral anterior.

ROS: especies reactivas de oxígeno.

Lysina: Lys.

HSP: proteínas de choque térmico.

MPP⁺: 1-metil-4-fenilpiridinio.

ROT: Roterona.

PQ: Paraquat.

6-OHDA: 6-hidroxidopamina.

OMM: membrana mitocondrial externa.

IMM: membrana mitocondrial interna.

IMS: espacio intermembrana.

TOM: complejos traslocasa de la membrana externa.

TIM: complejos traslocasa de la membrana interna.

TRAP1: Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Protein 1.

MPP: peptidasa de la matriz.

UFS65: ubiquitina fosforilada en Ser-65.

KTP: kinetin trifosfato.

TFRS: trastorno del sueño de fase REM.

SPI: síndrome de piernas inquietas.

TC: tomografía computarizada.

RM: resonancia magnética.

MDS: Movement Disorder Society.

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale.

SE-EPI: secuencia de eco de espín-eco planar.

FSE: fast spin echo.

MTC-MRI: contraste por transferencia de magnetización en imágenes por resonancia magnética.

SPECT: TC por emisión de fotón único.

DaTSCAN: TC de emisión de fotón único del transportador de dopamina.

PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada.

FDG: flurodesoxiglucosa.

IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

ICOMT: inhibidores de la catecol o-metiltransferasa.

ECP: estimulación cerebral profunda.

HIFU: ultrasonido focal de alta frecuencia.

HRQL: calidad de vida relacionada con salud.

UPDRS: escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson.

4. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de las teorías más recientes que hay para explicar los procesos histológicos y fisiológicos mediante los cuales podría desencadenarse la enfermedad de Parkinson.

Los objetivos específicos consisten en: 1) realizar una revisión actualizada de los nuevos criterios diagnósticos y sus pruebas complementarias, 2) estudiar la aplicación de las hipótesis de los mecanismos histológicos y fisiológicos en los avances en tratamientos, 3) consultar al grupo del proyecto de innovación de la UPV/EHU para abordar la enfermedad desde una perspectiva multidisciplinar.

5. Material y métodos

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se han realizado búsquedas bibliográficas sobre la enfermedad de Parkinson para encontrar información actualizada, centrándose en las características histológicas y las hipótesis planteadas sobre los mecanismos fisiopatológicos. La información se ha obtenido de bases de datos como Pubmed, Science Direct, Scielo, Cochrane y libros de referencia de anatomía y fisiología como “Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica”.

La primera búsqueda se realizó en PubMed para recopilar revisiones bibliográficas y metaanálisis sobre la enfermedad de parkinson, luego se hicieron otras más específicas.

Dicha revisión se ha realizado desde octubre de 2023 a marzo de 2024 y se ha dividido en las siguientes fases: elección de los criterios de selección, búsqueda bibliográfica, recopilación de documentos que se adecuen a los criterios preestablecidos, lectura y sinopsis de la parte a usar para el trabajo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
“Free full text”	Solo disponible abstract
Metaanálisis y revisiones sistemáticas	Ensayos clínicos no realizados en humanos
Publicados desde 2010 hasta la actualidad	
Escritos en español, inglés, francés e italiano	

Figura 1. Criterios de selección de artículos para búsqueda bibliográfica. Elaboración propia.

Los términos MeSH (Medical Subjects Headings) utilizados para realizar la búsqueda bibliográfica fueron: Parkinson Disease, Histology, Dopamine, alpha-Synuclein y Mitochondria. Los términos Decs usados fueron: Enfermedad de Parkinson, Histología, Dopamina, alfa-Sinucleína y Mitocondria.

Cadenas de búsqueda

Base de datos	Cadena de búsqueda	Resultados	Escogidos
Pubmed	Parkinson Disease	422	12
Pubmed	Parkinson Disease AND Dopamin*	14	4
Scielo	Parkinson Disease	198	2
Science Direct	Parkinson Disease AND alfa synuclein	899	2
Science Direct	Parkinson Disease AND Mitochondria	288	1
Cochrane	Parkinson Disease	23	1

Figura 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica. Elaboración propia.

Elaboración del trabajo dentro del proyecto con la UPV

Este trabajo se ve englobado con la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) en el Proyecto de Innovación IKDi3 Laborategia “Profundización sobre las metodologías activas innovadoras aplicadas en Trabajos Fin de Grado relacionados con salud y envejecimiento para la consecución de objetivos de desarrollo sostenible (IKASasun-ODS-II)”. Su objetivo general es integrar competencias transversales y establecer un compromiso con los ODS en los TFG realizados por estudiantes de grados de la rama Biosanitaria. Durante el proyecto cabe destacar las siguientes reuniones:

1. La primera reunión con los estudiantes se realizó a través de una tutoría grupal en la que se introdujo el proyecto y se delinearon las directrices para la supervisión del TFG. Durante esta sesión, se discutieron los aspectos fundamentales del TFG, se detalló el acuerdo de tutoría y el plan de trabajo. Además, se abordó la lectura académica en conjunto (analizando un artículo original en cuanto a conectores, fuentes, estilo y tiempos verbales) y la escritura académica (enfocándose en identificar las diferencias entre plagio y creación de un texto original), todo ello con el fin de proporcionar herramientas útiles para el avance del TFG. Se ofreció también formación en trabajo cooperativo y en el Aprendizaje Basado en Investigación (ABI), que incluye la definición del problema de investigación, el establecimiento de objetivos y/o hipótesis, la comparación de resultados, y la elaboración de la discusión y las conclusiones.

2. En la segunda reunión, a través de una sesión de tutoría individual, se definió con precisión el tema y los objetivos del TFG. Durante esta reunión, también se brindó asistencia para la investigación bibliográfica, enfocándose en la transformación del objetivo en palabras clave y en la estructuración preliminar de la información recabada.

3. La tercera reunión fue entre los estudiantes de los distintos TFGs involucrados en el proyecto IKDi. Tras progresar individualmente en el TFG, se organizó una sesión de intercambio para permitir enriquecerse considerablemente el trabajo personal mediante una perspectiva multidisciplinar gracias a la bibliografía que habían encontrado los otros compañeros y los conocimientos que tenían de sus respectivas áreas. Se creó un acceso en la plataforma eGelaPi de la UPV/EHU para compartir la bibliografía que nos pudiese ser de interés y un foro para resolver nuestras dudas.

4. Tras completar y presentar el TFG ante los miembros de este proyecto, se proporcionaron sugerencias para perfeccionar la presentación. Los hallazgos y conclusiones se compartieron con otros estudiantes del proyecto, buscando sus comentarios para enriquecer la exposición.

6. Introducción

La **enfermedad de Parkinson** (EP) es una patología **neurodegenerativa** que inicia en la **edad adulta** y se sitúa como la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente del mundo, detrás del Alzheimer. Se estima que la padece un **0,3%** de la población mayor de 40 años y un **1,3%** de los mayores de 60 años con una incidencia estimada de 8 a 18 casos por 100.000 habitantes/año en la población general¹.

Los pacientes suelen presentar una serie de **síntomas motores** comunes tales como temblor en reposo con rigidez, enlentecimiento del movimiento y acinesia, acompañados de otros **síntomas no motores**, con una clínica compleja que requiere un tratamiento individualizado y multidisciplinar. Anatomopatológicamente, se observa una disminución de **células dopaminérgicas** en la sustancia negra pars compacta (SNpc), junto a un aumento de unas estructuras denominadas cuerpos de Lewy (CL)².

Ya desde hace 2500 años aC se encuentran documentos describiendo los temblores característicos de la patología, pero es en 1817 cuando **James Parkinson** unifica los criterios que conocemos en la actualidad en su publicación *“An essay on the shacking palsy”*³, siendo denominada como “maladie de Parkinson” por el francés Charcot. En 1913 **F. Lewy** reconoció las estructuras conocidas como **cuerpos de Lewy**. Con los años se fueron agrupando los síndromes parkinsonianos en distintos tipos (figura 3).

Figura 3. Clasificación de los síndromes parkinsonianos. Elaboración propia.

A. Parkinsonismo idiopático o Enfermedad de Parkinson
B. Parkinsonismos secundarios o sintomáticos 1. Inducido por fármacos: neurolépticos, litio, reserpina, etc. 2. Inducido por tóxicos: Manganeseo, Monóxido de carbono, Cianuro, etc. 3. Postencefálico y postvacunal. 4. Postraumático. 5. Vascular 6. Hidrocefalia 7. Lesión ocupante de espacio (LOE): tumor, absceso, hematoma. 8. Trastornos metabólicos: Enfermedad de Wilson, enfermedades paratiroides, alteraciones del ácido fólico, hipoxia, etc. 9. Enfermedades causadas por priones: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-straussler-Scheinker.
C. Parkinsonismo asociado a enfermedades neurodegenerativas 1. Parálisis supranuclear progresiva 2. Atrofias multisistémicas, degeneración nigroestriada, atrofia olivopontocerebelosa, síndrome Shy-Drager. 3. Degeneración corticobasal gangliónica. 4. Enfermedad de cuerpos de Lewy difusos. 5. Complejo ELA-parkinsonismo-demencia de la isla de Guam y Kii. 6. Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo. 7. Enfermedad de Huntington. 8. Enfermedad de Hallervorden-Spatz. 9. Enfermedad de Machado-Joseph. 10. Atrofias palidales primarias. 11. Parkinsonismo con amiotrofia. 12. Distrofia-parkinsonismo. 13. Parkinsonismo con demencia de herencia autosómica dominante. 14. Neuroacantosis. 15. Demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17. 16. Enfermedades mitocondriales.
D. Otros 1. Síndrome hemiparkinsonismo-hemiatrofia. 2. Calcinosis estriopallidodentada bilateral. 3. Parkinsonismo psicógeno.

El siguiente gran hallazgo en la historia de esta enfermedad se debe a cuatro médicos destacables en el papel de la **levodopa**: A. Carlsson, O. Hornykiewicz, G.C. Cotzias y M.D. Yahr. En 1956 **Carlsson** realizó investigaciones en animales con reserpina que demostraron la relación del parkinsonismo que inducía con el agotamiento de la dopamina, el cual mejoraba con la administración de L-Dopa. Sus investigaciones también localizaron la reserva de dopamina en el estriado, siendo capaz de cuantificarla⁴.

Hornykiewicz, tras el estudio de Carlsson, midió en 1960 la dopamina en fallecidos con EP y pacientes sanos, demostrando una relación entre la pérdida de dopamina y los síntomas del parkinsonismo. Tras su descubrimiento, junto a Birkmayer usaron L-Dopa en pacientes con EP. **Cotzias** fue quien dio a los pacientes dosis altas de L-Dopa y demostró la mejoría a largo plazo de los signos motores característicos de la EP en 1967. Por su parte, **Yahr** comprobó en la siguiente década con un estudio doble ciego la eficacia de la L-Dopa como tratamiento para los síntomas motores de la EP, convirtiéndose en el “gold standar” del tratamiento de la EP⁴.

7. Etiología y factores de riesgo

No se puede señalar un claro responsable del desarrollo de la patología, pero sí que se han descrito algunas asociaciones que podrían estar relacionadas, aunque con datos inconclusos en muchos estudios.

A pesar de la apariencia **idiopática**, los genes han demostrado una fuerte asociación a la hora de presentar la enfermedad. Los estudios demuestran que pacientes con EP tienen un 10-15% de coincidencia en sus antecedentes en la historia familiar en casos de EP idiopática y hasta un 50% de coincidencia en los casos de EP familiar⁵.

Los casos de **parkinsonismo familiar** se sospechan por la edad precoz del comienzo de síntomas, antes de los 50 años, y los antecedentes familiares. Hay mutaciones que provocan EP monogénica de herencia autosómica dominante (AD) o recesiva (AR):

- La mutación que más comúnmente se asocia a la EP es la del gen sintetizador de la parkina que se denomina **PARK2** siendo de herencia AR. Se han identificado cientos de mutaciones y polimorfismos.
- La mutación del gen sintetizador de la proteína α -sinucleína por la **PARK1** y **PARK4** de herencia AD.
- La forma más común de EP monogénica es de herencia AD por mutaciones en el gen **PARK8** de la Kinasa2 rica en leucina (**LRRK2**).
- Mutaciones de herencia AR en el gen **PINK1/PARK7** provocan la alteración de **PTEN mitocondrial** relacionándose con una forma de EP monogénico.
- En la proteína mitocondrial **DJ-1** del gen **PARK7** con herencia AR.
- La mutación del gen de la **cerebrosidasa** en uno de sus alelos (heterocigosis) es un factor de riesgo para la EP⁵.

Además de estas mutaciones, cabe nombrar otras todavía en estudio su relación con la EP que se desarrollan en los siguientes apartados. Se han identificado algunas relacionadas con la α -sinucleína (A53T, A30P y E46K)⁶, la kinasa de PINK1 (G309D, L347P, C388R y G409V), otro dominio de esa kinasa (C92F y W437X), la parkina (L283P) y la ligasa de la parkina (T240R y G430D)⁷.

Respecto al **fenotipo** característico, se puede hablar de pacientes longevos debido a un claro aumento de la prevalencia con la **edad** siendo el principal factor asociado con el desarrollo de la EP. En el caso del **sexo** todavía sigue en estudio, pero se identifica que las mujeres presentan menor prevalencia que los **hombres**. A nivel poblacional, las poblaciones hispanas y caucásicas presentan una mayor prevalencia; aunque se estudia la influencia de los factores genéticos como de los socioeconómicos por el acceso sanitario^{1,8}.

En el estudio de la influencia de los **factores ambientales** sobre la sustancia negra se ha observado afinidad por el 1-metil-4-fenil-6-tetrahidropiridina (MPTP), por lo que los pesticidas y herbicidas tienen un efecto degenerativo nigroestrial dañando las células dopaminérgicas. También se ha objetivado una influencia del efecto de los metales pesados en el sistema nervioso central (SNC) con la enfermedad; sin embargo, requiere de investigaciones para entender su relación^{2,5}.

Hay estudios que han concluido la posibilidad de que **tabaco** y **cafeína** sean factores protectores. Respecto al tabaco hay bastante controversia ya que la propia disminución de la dopamina podría influir en un efecto de reducción en la capacidad de adicción al tabaco sesgando los estudios. La cafeína es un antagonista de la adenosina A2A y consigue reducir hasta un 25% el riesgo de padecer la EP en los estudios².

Recientemente se ha descubierto la implicación de la **microbiota intestinal** en esta patología. La disregulación de la microbiota puede causar alteraciones como el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) aumentando la permeabilidad intestinal que provoca neuroinflamación. Se han visto depósitos de alfa sinucleína propios de la EP en las células enteroendocrinas planteándose como posible origen. Estas alteraciones son capaces de estimular neuronas aferentes y provocar una disfunción en la relación intestino-cerebro llegando a guardar relación con el proceso de neurodegeneración. También se ha demostrado que estos microorganismos son capaces de alterar las enzimas implicadas en la síntesis de dopamina^{9,10}.

8. Histofisiopatología del Parkinson

8.1. Histopatología

Dentro del SNC, la Sustancia Negra (SN) se encuentra en el mesencéfalo. La SN forma parte de los ganglios basales (GB) (figura 4) que engloban los **núcleos de la base** conformados anatómicamente por **putamen**, **caudado** (que juntos conforman lo que a la práctica se entiende como estriado) y **globo pálido** (subdividido en medial y lateral) y; fisiológicamente, se incluyen la **sustancia negra** (subdividida en pars reticular y compacta) y el **núcleo subtalámico**; guardando además importantes relaciones con otras estructuras como el núcleo accumbens y el tálamo.

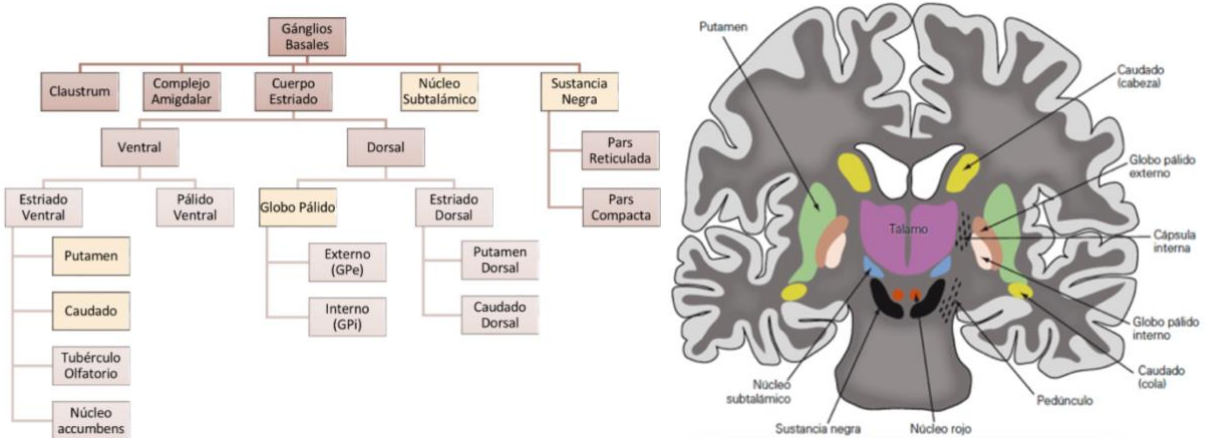


Figura 4. Esquema de los GB de elaboración propia y dibujo de los ganglios basales⁸.

La SN forma parte del **sistema extrapiramidal II** contando con fibras recíprocas que conectan con el núcleo caudado y putamen principalmente mediante el **tracto nigrostriatal**, aunque pueden llegar hasta la médula mediante el tracto nigro-retículo-espinal y el tracto nigro-tecto-espinal. Estas vías neuronales transcurren por el haz del cerebro anterior medial formando múltiples sinapsis en el conjunto de GB⁸.

Dentro de la SN se distinguen la **sustancia negra pars compacta** (SNpc) y la **sustancia negra pars reticulata** (SNpr). La SNpc se caracteriza por albergar mayor número de neuronas dopaminérgicas pigmentadas con neuromelanina que presentan grandes neuronas multipolares de carácter magnocelular, siendo responsable de secretar la mayor parte de **dopamina** del cerebro. La SNpr, con alto contenido en hierro y lipofusina y formada por neuronas pequeñas y muy diseminadas, presenta un carácter parvocelular sobre la que actúan principalmente neurotransmisores **GABA** (ácido gamma aminobutírico) de carácter inhibitorio, y cuenta con vías a los GB y al tálamo, resultando esencial para su regulación^{8,11}.

Las vías aferentes que llegan a la SNpr son corticonigras, estrionigras, palidonigras, subtalámiconigras y reticulo-nigras, mientras que las vías eferentes que salen de la SNpc son nigroestriadas, nigropalidales, nigrotalámicas, nigrotegmentarias, nigroamigdalinas y nigro-reticulares^{8,11}.

Macroscópicamente, en la EP no se aprecia atrofia cerebral significativa a diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, salvo en algunas ocasiones en las que podríamos observar una **leve atrofia frontal**. Su principal distinción característica es la **reducción del pigmento negro de la SNpc**, aunque es algo común con otros tipos de parkinsonismo y no solo de la EP idiopática^{11,12}.

Microscópicamente, el rasgo que caracteriza a los parkinsonismos degenerativos, entre ellos la EP, es la visible **pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc** (figura 5) que da como resultado una denervación de la vía nigroestriada¹¹.

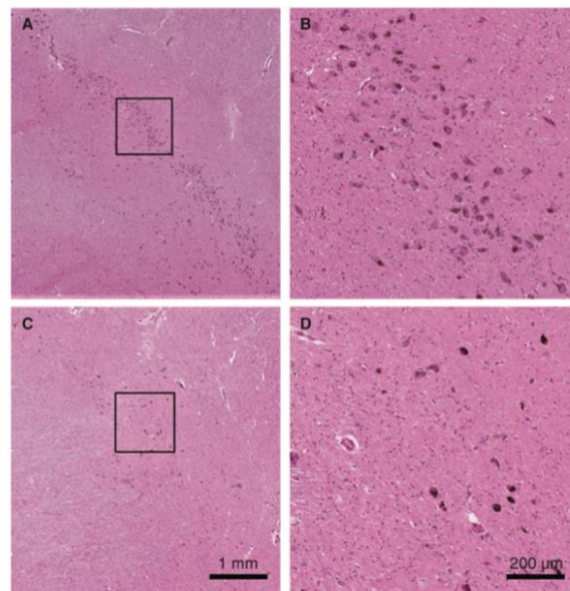


Figura 5. Sección coronal de la SNpc teñida con hematoxilina y eosina (H&E) en estado fisiológico (A y B) y en EP (C y D). Pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNpc¹¹.

Además de la pérdida neuronal en la SNpc que se ve precedida por su pérdida axonal, reducción de neuromelanina y gliosis, se observa la presencia de los **cuerpos de Lewy (CL)** (figura 6A). Son depósitos citoplasmáticos hialinos neuronales inmunorreactivos a la proteína **α -sinucleína (ASN)** que conforman un **núcleo granular y fibrilar** con un **halo** circundante acompañado de unos **filamentos** rectos de 10-30 nm. La ASN es una proteína abundante en el cerebro formada por 140 aminoácidos que encontramos de manera fisiológica en las terminaciones presinápticas y el núcleo; sin embargo, estas **inclusiones en los somas** neuronales se consideran una localización patológica siendo todavía estudiados los factores por los cuales se producen. Además de la ASN, se encuentra dentro de los CL neurofilamento, ubiquitina y la proteína de unión p62 entre otros¹².

Los CL también se pueden ver en otros tejidos como la médula espinal, los ganglios simpáticos, la amígdala o la corteza, afectando a la oligodendroglia. Estos cuerpos son más regulares, de menor tamaño y sin halo denominándose **cuerpos corticales de Lewy** (figura 6B). Cuando estas inclusiones se presentan en la SN se les llama **cuerpos pálidos** y, tanto los cuerpos corticales como los pálidos, suelen aparecer como predecesores de los CL¹².

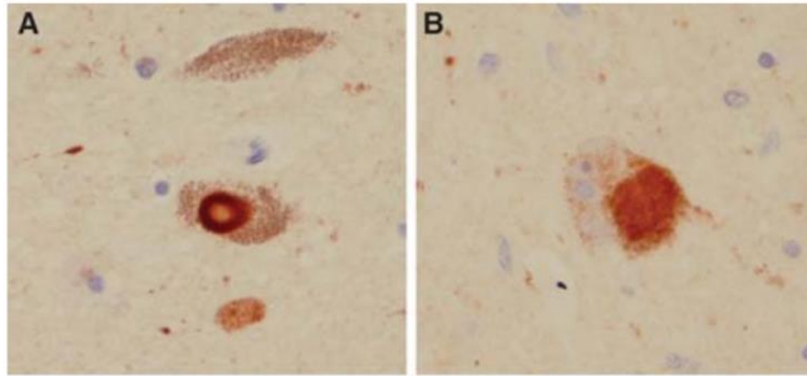


Figura 6. Inmunohistoquímica para α -sinucleína en EP. A) Cuerpo de Lewy. B) Cuerpo cortical de Lewy¹².

8.2. Fisiopatología

La dopamina es una catecolamina sintetizada a partir de un aminoácido llamado tirosina que ingresa en el cerebro por transporte activo. El primer paso para su síntesis tiene lugar en el hígado dónde la fenilalanina hidroxilasa cataliza la transformación de **fenilalanina** en **tirosina** antes de transportarse a las neuronas. Una vez en las neuronas catecolaminérgicas, se incorpora un grupo hidroxilo a la metaposición de la tirosina catalizado por la tirosina hidroxilasa, dando lugar al precursor de la dopamina, la **levodopa**. En el citoplasma de las terminaciones nerviosas dopaminérgicas, es la dopa descarboxilasa, o aminoácido aromático descarboxilasa ya que actúa sobre todos los L-aminoácidos aromáticos naturales, la encargada de la síntesis final de la **dopamina**¹³.

La dopamina actúa con un efecto diferente en función de los receptores neuronales con los que interacciona. Así, en el sistema nervioso central se encuentran **receptores D1 y D5**, tradicionalmente denominados como D1, predominando una función excitadora por la apertura de los canales de calcio, y los **receptores D2, D3 y D4**, tradicionalmente denominados como D2, predominando una función inhibitoria por la apertura de los canales de potasio. Estos receptores son proteínas G acopladas en la membrana celular que desencadenarán la respuesta a través del AMPc como principal mecanismo de transducción de señales. A nivel neuronal, ubicamos los receptores D1 y D5 en la inhibición post sináptica, y los receptores D2, D3 y D4 en la inhibición pre y post sináptica^{13,14}.

Estos receptores se encuentran repartidos en 4 vías dopaminérgicas: nigroestriatal, encargada del movimiento y estímulos sensoriales; mesolímbica, responsable del placer y recompensa; mesocortical, participando en la función cognitiva y didáctica; y tuberoinfundibular, que participa en el control endocrinológico de la pituitaria hipotalámica y la inhibición de la prolactina. En el caso de la EP, resulta de interés la **vía nigroestriatal o nigroestriada** que cuenta principalmente con **receptores D1 y D2** que se regulan mediante diferentes vías^{13,14}.

A la hora de realizar movimientos voluntarios interviene la neurofisiología de los GB de forma que, en **estado de reposo o basal**, la SNpr y el globo pálido interno (GPi) inhiben a través de GABA de forma continua las neuronas talámicas, impidiendo la activación de la vía talamocortical y **evitando el movimiento en reposo** de manera fisiológica. De forma simultánea en estado basal, el globo pálido externo (GPe) inhibe al núcleo subtalámico (NST) con la continua secreción de GABA¹⁴.

Esta situación basal va a verse alterada para llevar a cabo el **movimiento voluntario** mediante el equilibrio entre tres vías: la directa, indirecta e hiperdirecta. Sobre ellas influirá la vía nigroestriada para regular la intensidad de cada una y lograr su coordinación¹⁶ (figura 7).

Cuando la corteza motora ordena iniciar un movimiento voluntario, mediante neurotransmisores de acetilcolina (ACh), induce que el estriado inhiba la SNpr y el GPi mediante neuronas GABAérgicas. Esto desactiva el estado basal de los núcleos talámicos ventral lateral (NTVI) y ventral anterior (NTVa) al frenar la liberación basal de GABA y se permite la activación de la vía talamocortical con glutamato. Esta cadena de señales conforma la **vía directa** (figura 7A) y **permite los movimientos corticales**.

En contraposición, vamos a tener otras señales resultantes que conformen la **vía indirecta** (figura 7B). Partiendo desde la misma señal inicial de ACh en la corteza motora, llega al estriado y provoca la inhibición GABAérgica del GPe y GPi. Así, el NST queda liberado de la inhibición basal del GPe al frenarse la secreción de GABA. El NST, mediante glutamato, estimula y desinhibe al GPi a pesar de estar sometido a una previa inhibición con GABA. El GPi nuevamente excitado vuelve a restaurar la conexión GPi-tálamo con GABA inhibiéndolo e impidiendo la transmisión de la información por la vía talamocortical. Esta es la vía indirecta que **impide el movimiento**.

Existe una **vía hiperdirecta** (figura 7C) en la que el estímulo cortical de glutamato va directamente al NST. El NST excita el GPi aumentando la vía inhibidora de GABA al tálamo e impidiendo rápidamente la transmisión de la señal para el movimiento, la corteza seguirá inhibida y **no habrá movimiento**^{11,13,14,15,16}.

Respecto a la **vía nigroestriada o dopaminérgica**, el punto de partida es la liberación de dopamina en la pars compacta de la SN. Los **receptores tipo D1** en el cuerpo estriado ejecutan la **vía dopaminérgica facilitadora** (figura 7D), en la que captan la dopamina por neuronas efectoras con efecto estimulador sobre este mismo. A partir de aquí seguirá el curso impulsado de la vía directa explicada previamente **facilitando el movimiento**.

Los **receptores tipo D2** en el cuerpo estriado activan la **vía dopaminérgica inhibitoria** (figura 7E) al captar la dopamina e inhibirlo. Tras la inhibición del estriado, se activa el GPe restaurando la vía basal GABAérgica GPe-NST y la, también inhibitoria, GPe-GPi. Tras quedar inhibido el NST, se impide que estimule al GPi dejando libre al tálamo y la vía tálamocortical. Esta vía realmente **inhibe la vía indirecta** explicada previamente **favoreciendo que se desarrolle el movimiento**^{11,13,14,15,16}.

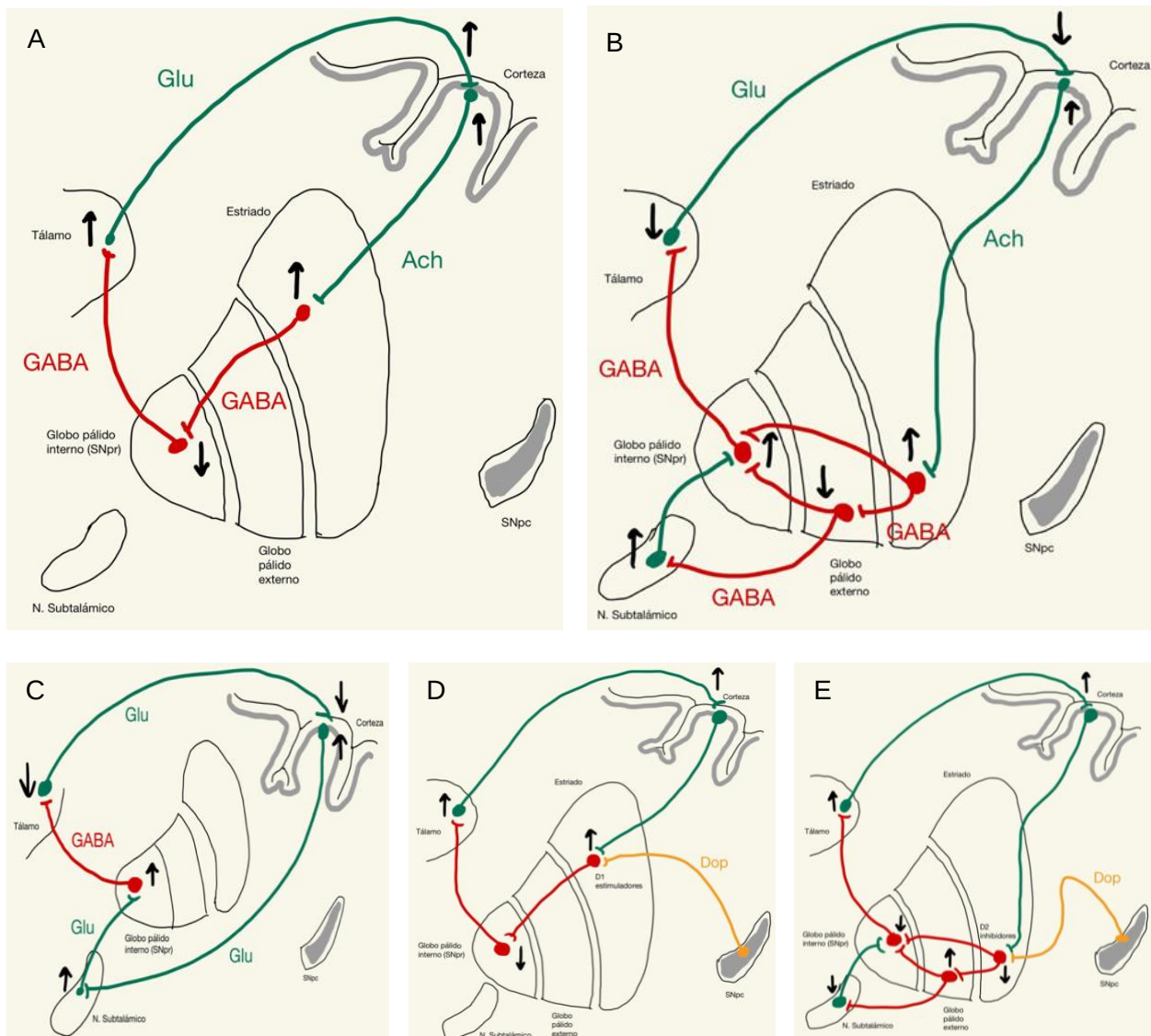


Figura 7. Vías neuronales reguladoras del movimiento voluntario. A) Vía directa. B) Vía indirecta. C) Vía hiperdirecta. D) Vía dopaminérgica facilitadora. E) Vía dopaminérgica inhibitoria. Elaboración propia.

La **degeneración de las neuronas dopaminérgicas** de la SNpc provoca la **pérdida de la vía dopaminérgica** o nigroestriada. Sus estímulos se encargan de que el efecto de la vía directa sea el predominante, de forma que, al perderse su función, la **vía indirecta** deja de recibir una inhibición por parte de la SN y se ve **potenciada sobre la directa**. La falta de dopamina hace que no se activen los receptores tipo D2 para inhibir la vía indirecta, ni los D1 para potenciar la vía directa⁶. Al degenerarse la vía nigroestriada, mediante la vía indirecta, el NST y el complejo GPi/SNpr se hiperactivan aumentando su tasa de descarga y provocando una fuerte **inhibición de la vía talamocortical**. Esta desregulación será la que afecte a la función motora^{13,14}.

Otra consecuencia del déficit dopaminérgico es la **alteración del ritmo de conducción** de señales en los GB. Desencadena una tendencia de **descarga oscilatoria** en vez del ritmo tónico fisiológico. Cada interconexión en los GB en condiciones normales se ejecuta de manera individual, mientras que en la EP se ejecuta este patrón patológico de manera **sincrónica**. Hay estudios que han relacionado estos potenciales sincrónicos de los GB con el estado motor parkinsoniano¹³.

El mecanismo por el cual se producen estas alteraciones todavía requiere investigación, pero podría hablarse de las siguientes dos principales hipótesis para explicar los mecanismos histopatológicos de la EP: la **agregación de ASN** y la **disfunción mitocondrial**.

8.2.1. Agregación de Alfa-Sinucleína

Los CL fueron quizás el hallazgo histológico más representativo de la EP. Numerosos estudios postulan que la agregación de ASN es el principal responsable del desarrollo de la EP, con las siguientes etapas de formación de los agregados:

1. Aparición de monómeros de ASN en disposición β -helicoidal o **protofibrillas**.
2. Unión de protofibrillas formando **oligómeros**.
3. Unión de oligómeros formando **fibrillas amiloides**.
4. Agregación de fibrillas amiloides entre sí formando los **cuerpos de Lewy**.

La **ASN fisiológica** tiende a unirse de manera oligomérica como **tetrámeros**, en la que cada cadena se conforma de manera **alfa-helicoidal** mediante uniones ditirosínicas entre los monómeros¹⁷ (Figura 8).

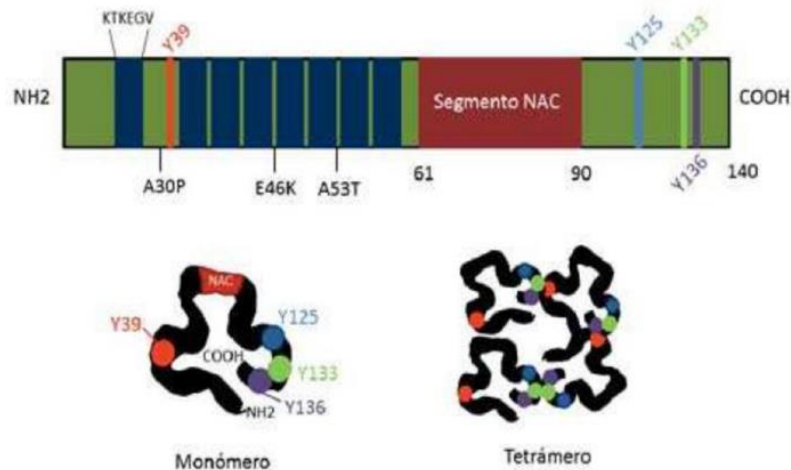


Figura 8. Estructura de la ASN. Arriba: representación de cadena polipéptica de ASN: segmentos de unión a lípidos (azul), segmento NAC, residuos de tirosina (Y) y los residuos con las mutaciones A30P, E46K y A53T. Abajo izquierda: estructura plegada del monómero. Abajo derecha: tetrámero de 4 moléculas de ASN unidas por residuos de tirosina (Y)¹⁷.

La **agregación de la ASN** en los CL puede ser covalente o no covalente. La **no covalente** presenta las fibrillas de ASN en forma de bastones insolubles de 5-10 nm de diámetro conformando una estructura **β -helicoidal**. La agregación **covalente** se mantiene con uniones cruzadas entre residuos de **tirosina**, principalmente facilitados por el acoplamiento de radicales libres. La formación final de los **CL** presentes en la EP depende principalmente de la **nitrosilación** de residuos de tirosina Y125, Y133 e Y136. La agregación de ASN se puede producir por factores ambientales e intrínsecos como mutaciones, cambios en el pH, presencia de chaperonas o su propia predisposición a agregarse¹⁷. Pero además se producen **eventos post-traduccionales** durante la agregación de la ASN que presentan relevancia patológica. Estos son:

- **Fosforilación:** la fosforilación en la **serina-129** se ha visto estrechamente relacionada con la **agregación patológica** de la ASN resultando en la formación de los **CL**, encontrándose hasta un 90% de ser-129 fosforilada en los CL. Esta alteración es mucho más prevalente en cerebros con EP y más escasa en los que carecen de dicha patología. Es una relación que todavía sigue en estudio, aunque se cree que podrían estar involucradas las casein-quinasas CK1 y CK2 y proteín-quinasas acopladas a proteína G⁶.
- **Oxidación:** la dopamina estabiliza de manera fisiológica los oligómeros de ASN, pero es susceptible a producir grandes cantidades de **especies reactivas de oxígeno (ROS)** en su metabolismo dando radicales. Estos productos oxidados se pueden acoplar con la ASN favoreciendo su agregación⁶.

- **Ubiquitinación de la Lisina (Lys)**: la ubiquitina es la proteína que señala los residuos de Lys para llevar a cabo procesos importantes como su degradación en casos que se haya visto alterada la traducción. Cuando estos procesos se ven saturados o fallan por alguna razón se favorece la agregación de la ASN a partir de esta ubiquitinación de Lys. Es relevante en la ASN porque cuenta con 15 de estos residuos, aunque fisiológicamente solo se ubiquitinan las Lys-6, 10 y 12. En los estudios realizados, los CL muestran un número más elevado de ASN con Lys ubiquitinizada que la fisiológica. Prácticamente, se han asociado la ubiquitinación en **Lys-10 y 12** con los **CL** siendo, lo que ha hecho concluir que la ubiquitinación en **Lys-6** se identifique como **efecto protector** para impedir la agregación de ASN y no formar CL⁶.

Los **factores ambientales** e **interacciones moleculares** mencionadas previamente también se han descrito como modificadores de la agregación de la ASN:

- **Pesticidas**: Los herbicidas e insecticidas como el Paraquat (Dicloruro de 1, 1'-dimetil-4,4'-bipiridilo) o la Rotenona tienen consecuencias en la EP. La Rotenona inhibe el transporte electrónico mitocondrial y el Paraquat cataliza la formación de ROS. Ambos procesos generan estrés oxidativo que favorecen la agregación de ASN⁶.
- **Chaperonas**: son proteínas de choque térmico (HSP) que aumentan su expresión en las células en situaciones de estrés. Se unen a las proteínas para evitar su agregación patológica e impedir su desnaturalización. La **HSP104** está implicada en la disolución de agregados de la ASN, inhibiendo la formación de sus fibrillas evitando su acumulación en exceso. Esta chaperona reduce las inclusiones de ASN, con **efecto protector** también por parte de **HSP70**. Su papel es el de dificultar la agregación de ASN en situaciones de estrés para contrarrestar el efecto de otras sustancias que la favorecen como los ROS. Se cree que en la **EP** se podría contar con un **defecto** en la autofagia mediada por chaperonas que no impidiese la agregación de ASN^{6,17}.
- **Mutaciones**: A53T, A30P y E46K. En el apartado de etiología se detallan otras mutaciones asociadas con formas de parkinsonismo familiar, en este se desarrollan mutaciones en distintos aminoácidos de la ASN que también se han visto asociadas con formas familiares de EP y con la agregación de ASN. La **A53T** aumenta la tendencia a formar agregados tóxicos de ASN en las neuronas. La **A30P** aumenta la agregación y la toxicidad de ASN en modelos experimentales contribuyendo a la patogénesis de la enfermedad. La **E46K** aumenta la tendencia a formar agregados patológicos en el cerebro, además de alterar la estructura y la interacción de la ASN con otras proteínas y membranas celulares⁶.

Las alteraciones previamente mencionadas de la ASN tienen unas consecuencias neurotóxicas que se pueden agrupar en: **interrupción mecánica de procesos o compartimentos celulares**, ganancia de **neurotoxicidad**, y **pérdida de función**. La teoría más aceptada explica que los oligómeros de ASN se adhieren a la bicapa lipídica de las membranas de las neuronas formando poros que alteran su permeabilidad. Otras teorías se centran en la generación de ROS, alteraciones en el proteosoma, pérdida de función por alteración de sus estados fisiológicos soluble y unido a membrana a nivel estructural, siendo impedida su modificación por causa de la agregación. Estas teorías no se invalidan entre sí y podrían ejercer efectos sinérgicos consumando en la neurotoxicidad.

Respecto a la estructura responsable de ASN, se señala a los **oligómeros** intermedios como los causantes de la **EP**. Esta teoría se ve apoyada por asociaciones como la mutación A30P, ya que acelera la oligomerización retrasando la formación de fibrillas de ASN. En estudios realizados con cerebros post-mortem de pacientes con EP se han encontrado inclusiones de ASN y oligómeros sin apenas acumulación de fibrillas, frente a los cerebros de pacientes sanos que presentaban mayor número de fibrillas y menos oligómeros⁶.

8.2.2. Disfunción mitocondrial

Esta hipótesis plantea el desarrollo de la EP a través de la alteración mitocondrial debida a tóxicos o mutaciones. Se han descrito varios agentes tóxicos que podrían conducir a modificaciones que reproducen o ayudan a explicar la implicación del metabolismo mitocondrial en la EP en modelos experimentales. Los principales son la 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (MPTP) y su ion 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺), el Paraquat (PQ), la Roterona (ROT) y la 6-hidroxidopamina (6-OHDA). (Figura 9).

- **MPTP**: el MPTP atraviesa la barrera hematoencefálica y, al llegar a las células de la glía del SNC, la enzima MAO-B de los astrocitos lo oxidan en **MPP⁺**. Tras externalizarse del astrocito pasa al interior de las neuronas dopaminérgicas a través de su transportador de dopamina. En las neuronas inhiben el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial generando ROS y reduciendo el potencial redox para la síntesis de ATP. Estos radicales oxidativos causan selectivamente un **efecto neurotóxico sobre las neuronas dopaminérgicas**, hallando inclusiones similares a los CL, lo que ha ayudado a estudiar la enfermedad. Producen alteraciones que se ven reflejadas en una disminución de la dopamina, sus metabolitos, el metabolismo en la enzima tirosina hidroxilasa y los receptores dopaminérgicos¹⁸.

- **ROT**: inhibe la NADH deshidrogenasa y produce estrés oxidativo como consecuencia de inactivar el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Sus productos oxidativos derivan en la **apoptosis** activándose caspasa-3 en las **neuronas dopaminérgicas** y dañándolas selectivamente, con especial afectación del área nigroestriada, característica de la EP¹⁸.
- **PQ**: se emplea como herbicida cuaternario del amonio y su estructura química es similar al MPP⁺. Al igual que este, causa daño mitocondrial generando ROS y estrés oxidativo, afectando a las **neuronas dopaminérgicas**. Los ROS generados por el PQ activan la kinasa ASK1 y las MAP kinasas JNK y p38, que inducen a la **apoptosis**. La activación de la ASK1 vía xantina oxidasa se contempla como una posible diana terapéutica para la EP¹⁸.
- **6-OHDA**: es una neurotoxina con capacidad de inhibir la cadena respiratoria mitocondrial. En este caso, la **muerte de las neuronas dopaminérgicas** se debe a la formación de H₂O₂ y radicales libres, como hidroxilo o quinonas durante su metabolización. Esta afectación no termina de concordar con la evolución natural de la EP, ya que causa una neurodegeneración muy rápida y completa, a diferencia de la progresividad del Parkinson. Por eso se usa como fármaco experimental para evaluar sustancias como la vitamina E que cuenta con acción protectora frente a la neurotoxicidad. Sin embargo, su estudio en la afectación neuronal ha permitido sacar conclusiones sobre la progresión en la afectación de la neurodegeneración de la EP al poder ver el proceso de una manera más acelerada. Se observa que la degeneración comienza a nivel de las terminaciones dopaminérgicas estriales, y progresa hacia los somas de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc¹⁸.

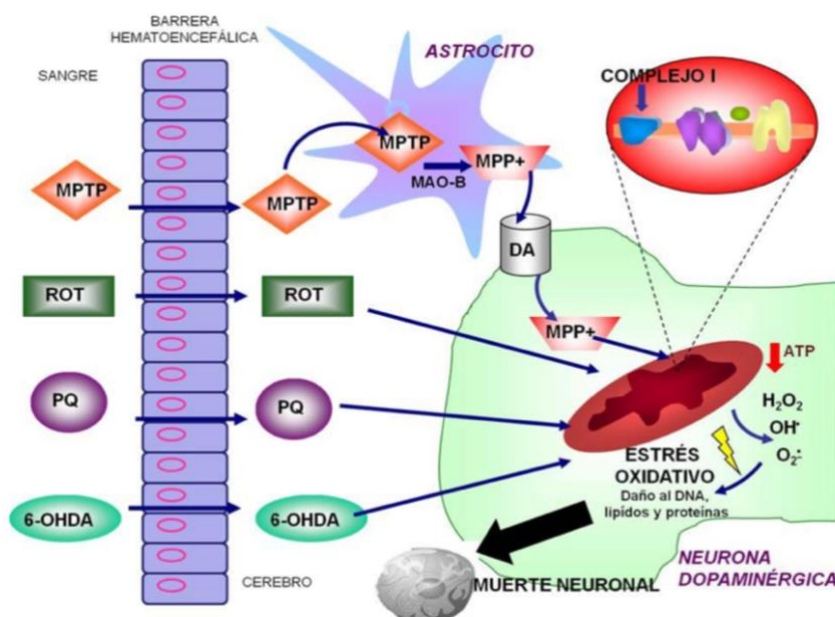


Figura 9. Efecto de los agentes neurotóxicos MPTP, ROT, PQ y 6-OHDA¹⁸.

Otra causa de la disfunción mitocondrial son las **mutaciones** de los genes. La proteína **PINK1** se encuentra localizada en la membrana externa mitocondrial. Su función se ve implicada en la **vía macro-autofágica** para la regulación de la eliminación de las mitocondrias dañadas. Cuando se pierde el potencial electroquímico de las mitocondrias, ya sea por causas debidas al envejecimiento o tóxicas, la PINK1 se acumula masivamente en estas mitocondrias para ejecutar esta vía. Aquellas células que cuentan con algún déficit de PINK1, tienen **dificultades para deshacerse de las mitocondrias dañadas** y se acaban acumulando. Estas células apenas producen ATP y generan muchos radicales oxidativos. Sin embargo, la sobreexpresión de PINK1 puede resultar con eliminación de mitocondrias sanas. En el caso de la **parkina**, es una **ubiquitina** ligasa que señala sustratos para que se transporten al proteosoma y se degraden las mitocondrias dañadas. El tipo más frecuente de EP hereditaria presenta el gen de la parkina mutado. La ausencia celular de parkina supone la imposibilidad para deshacerse de las mitocondrias dañadas causando un problema similar al de la PINK1⁷.

Cada mitocondria cuenta con membrana mitocondrial externa (OMM), membrana mitocondrial interna (IMM), espacio intermembrana (IMS) y matriz. En una **mitocondria sin alteraciones**, **PINK1** (64 kDa) se internaliza a la mitocondria a través de los complejos traslocasa de la membrana externa (TOM) e interna (TIM). En estos transportes PINK1 sufre escisiones proteolíticas por la peptidasa de la matriz (MPP) y la proteasa PARL quedando reducido su tamaño a 52 kDa en el IMS. A partir de aquí, **fosforila a TRAP1** (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Protein 1) **y sustratos** para participar en la regulación de procesos como la **apoptosis** o **respiración mitocondrial**. Una vez procesada pasa al citosol donde se proteoliza siendo indetectable en condiciones fisiológicas⁷. (Figura 10).

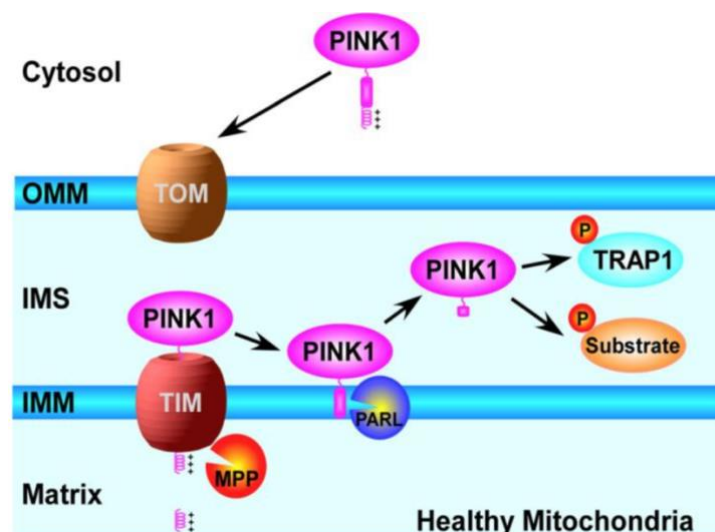


Figura 10. Señalización intramitocondrial mediada por PINK1 en una mitocondria sana⁷.

Ante una situación de **disfunción mitocondrial**, se produce la **despolarización** de la mitocondria significando una pérdida del potencial de membrana mitocondrial que bloquea la importación de la PINK1 a través de la IMM. En estas mitocondrias la PINK1 tendrá una posición distinta a la fisiológica quedándose en la OMM. Se ha descrito un proceso similar con el caso de un aumento de proteínas mal plegadas en una mitocondria dañada, lo que afectaría en la inclusión por la IMM de la PINK1 a través del complejo TIM. Esta posición impide la escisión por parte de la PARL, derivando en un **acúmulo de proteínas PINK1 de cadena larga en la OMM**. En esta posición realiza la función de **señalización** de mitocondrias dañadas para regular el mecanismo de **mitofagia** (figura 11)⁷.

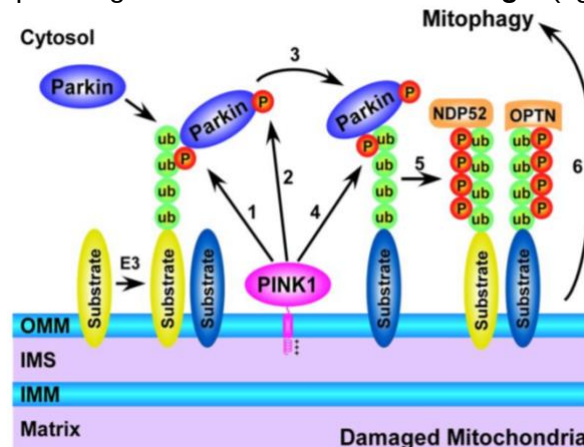


Figura 11. PINK1 de cadena larga situada en la OMM en una mitocondria dañada⁷.

La **despolarización mitocondrial** también incita a que **PINK1** actúe como **ubiquitina quinasa**. PINK1 fosforila por el residuo Ser65 a las ubiquitinas conjugadas a proteínas E3 que también se encuentran en la OMM formando **fosfo-Ser65-ubiquitina (FS65U)** (paso 1 de la figura 11). La parkina es una proteína que se encuentra en el citosol y cuenta con un dominio similar a la ubiquitina actuando como ligasa de esta. La FS65U sirve como receptor de la parkina para reclutarla y permitir que sufra una fosforilación en Ser65 por parte de PINK1. La **parkina ligada con FS65U y fosforilada por PINK1** pasa a un **estado activo** para la mitofagia (paso 2 de la figura 11). Una vez activada, la parkina tiene capacidad para transferir la ubiquitina sobre la que tiene actividad ligasa y **ubiquitinar** otras **proteínas** presentes en la OMM (paso 3 de la figura 11). A su vez, la parkina cataliza la adición de más ubiquitinas a la primera creando cadenas poliubiquitina **proporcionando nuevos sustratos** para que PINK1 los fosforile (paso 4 de la figura 11). Estas FS65U adicionales de los sustratos servirán para **reclutar más proteínas de parkina** para su activación (paso 2 de la figura 11). De esta manera, se genera un ciclo de retroalimentación positiva que logra un **mecanismo de amplificación** cuya finalidad es aumentar el número de FS65U en la OMM de las mitocondrias dañadas (paso 5 de la figura 11). Esta **FS65U** acumulada también tiene la función de **señal para** receptores mediadores de la autofagia como la optineurina (**OPTN**) y **NDP52** que completan el proceso de **mitofagia**. (paso 6 de la figura 11)⁷.

En la **EP**, estos mecanismos se ven afectados por **mutaciones de la kinasa PINK1** como G309D, L347P, C388R y G409V. Con estas anomalías se impide la función de PINK1 en la mitofagia, lo que conlleva al **acúmulo de mitocondrias anómalas** causando **neurodegeneración**. Otras mutaciones observadas en la EP son las C92F y W437X, localizadas en otro dominio de la kinasa. Estas dificultan el posicionamiento de PINK1 en la OMM de la mitocondria dañada, causando el mismo efecto final.

En el caso de la **parkina** se han descrito **mutaciones** como L283P que impide su unión con la FS65U para activarse e imposibilita el mecanismo de amplificación. Las mutaciones T240R y G430D del dominio de la ligasa de la parkina hacen que no sea posible la ubiquitinación de sustratos adicionales que actúan como promotores de la mitofagia.

Dichas mutaciones de los procesos PINK1/parkina dependientes de la FS65U se ven claramente implicados en los casos de **parkinsonismo familiar**. Sin embargo, también se ha identificado un incremento de más de un 20% de FS65U en casos con aumento del estrés mitocondrial, detectando **daño oxidativo** en la parkina de pacientes con **EP idiopática**. Este descubrimiento apoya la relación de la alteración de la función para la mitofagia con la EP tanto familiar como idiopática⁷.

9. Diagnóstico y pronóstico

Para diagnosticar a una persona de EP tendríamos que comenzar por la sospecha clínica. El **diagnóstico definitivo** se define por los cambios histopatológicos en la pérdida de neuronas de la SNpc y la presencia de CL, sin embargo, solo es posible mediante el estudio anatomopatológico del cerebro post-mortem. Por esta razón el **diagnóstico** en vida es principalmente **clínico** en los pacientes, aunque se puede **apoyar de pruebas complementarias** que no tienen validez como diagnóstico definitivo¹¹.

Se debe reconocer las **manifestaciones clínicas** que puede originar la EP para llegar a una **sospecha diagnóstica**. Cuenta con una clínica **muy variada** que clásicamente se generalizaba clasificándola dentro de trastornos motores hipocinéticos, debido a que predomina la triada de bradicinesia, rigidez y temblor. Sin embargo, hoy la clínica se entiende de una manera mucho más amplia con distintas manifestaciones según el nivel del progreso de la enfermedad y de cada paciente. Además, se han descrito otros síntomas no motores que han definido distintos perfiles sintomáticos. Los distintos síntomas observados son⁵:

- **Temblor**: es el síntoma más prevalente encontrándose en un 60-80% de los casos, pero se describe como principal en el 30%. Es descrito como temblor **de reposo** de inicio **asimétrico** que finaliza como temblor bilateral. Su frecuencia está entre 3-7 Hz.

Bajo exploración, se observa la mano con temblor distal en “**cuenta de monedas**” que suele aumentar cuando le pedimos al paciente que realice movimiento voluntario con la extremidad contralateral o actividad mental. También se puede ver como un temblor reemergente que cesaría inicialmente al realizar alguna actividad o mantener la posición con la extremidad. Otras localizaciones menos frecuentes que la mano son la pierna ipsilateral, boca, mandíbula o temblor cefálico.

- **Bradicinesia:** la movilidad de los pacientes se ve reducida tanto en velocidad como en amplitud, describiéndose hasta en un 80% de los casos. Es una razón de consulta por discapacidad al causar torpeza manual en habilidades manipulativas como abrocharse un botón, **micrografía**, arrastrar las piernas o la “**marcha fascinante**”. Con maniobras sucesivas y alternantes, se ve una **disminución rítmica y bloqueos del movimiento**.
- **Rigidez:** al ejercer movimientos pasivos el paciente presenta un aumento del tono muscular **en rueda dentada** durante todo el movimiento. Esta rigidez también suele aumentar al favorecer los movimientos en la extremidad contralateral (signo de Froment).
- **Inestabilidad:** los **reflejos** posturales centrales se ven **deteriorados** favoreciendo una inestabilidad postural que los hace más proclives a sufrir caídas. Se explora con el **test del empujón** y es un indicativo de deterioro funcional grave, además no es un síntoma que suela responder favorablemente al tratamiento dopaminérgico.

Los **síntomas no motores** apenas se describían en la EP clásicamente; sin embargo, se encuentran asociados en prácticamente el 100% de los pacientes. Son síntomas que pueden preceder a los motores en cuanto al periodo de aparición y consisten en:

- **Demencia:** la prevalencia se calcula en un 40%, alcanzando una incidencia acumulada de hasta el 70%. El propio deterioro de los circuitos corticales en la EP podría justificar una disfunción ejecutiva leve sin llegar a hablar de un riesgo para desarrollar una demencia. Los datos de edad avanzada, años de evolución, gravedad motora de la enfermedad, presentar síntomas no motores, otros trastornos psicológicos como depresión o alucinaciones, antecedentes personales o familiares de riesgo conforman factores precipitantes para desarrollarla.
- **Alucinaciones y síntomas psicóticos:** se observa en un 20-40% de los pacientes. Predominan las visuales como falsas interpretaciones de objetos, pudiendo llegar a interactuar con él y conformar escenas y delirios.
- **Trastornos del ánimo:** depresión, ansiedad, apatía o abulia son síntomas que se manifiestan en cualquier fase afectando a la calidad de vida⁵.

- **Trastornos del sueño:** entre el 50-80% sufren alteración de la fase REM (TFRS), somnolencia diurna, síndrome de piernas inquietas (SPI) o movimientos repetitivos. Son síntomas que pueden preceder años a los motores.
- **Disfunción autonómica:** suelen sufrir alteraciones como hipotensión ortostática, estreñimiento, diaforesis, disfunción sexual o problemas urinarios. Son síntomas que se ven agravados por la enfermedad, la edad y la medicación.
- **Dolor:** más de la mitad se quejan de dolor en algún momento, sea generalizado o relacionado con los síntomas motores de rigidez y distonías.
- **Hiperhidrosis y dermatitis seborreica:** se ve asociada en un 30-60%, lo que consecuentemente provoca un incremento del riesgo relativo de melanoma con una odds ratio de 1´83% 95% CI⁵.

Actualmente, el **diagnóstico** en la práctica **clínica de EP** se rige por los **criterios** de la Movement Disorder Society (**MDS**) que organiza la clínica en **síntomas cardinales**, otros de **sustento** que lo apoyan y otros de **exclusión** para llegar a un diagnóstico probable de la enfermedad (figura 12)¹⁹.

Los **síntomas cardinales** son **rigidez, temblor y bradicinesia**; sin embargo, el temblor en reposo no es necesario para el diagnóstico considerándose más bien como criterio de apoyo. Se entiende así **parkinsonismo motor** como **bradicinesia acompañada de temblor o rigidez** opcionalmente.

El hecho de ser un paciente **buen respondedor al tratamiento**, midiéndose objetivamente como una mejoría del 30% en la escala motora Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) o también notándose una mejoría subjetiva, al igual que empeorar tras la retirada de la terapia, se considera un **criterio de sustento o apoyo** diagnóstico. Otro síntoma a favor es la **denervación simpática** a veces objetivada con la pérdida del sentido del olfato.

Si presenta una serie de síntomas y signos considerados **atípicos o de alarma** se realiza el diagnóstico de **EP menos probable**. Estos son: exceptuando los casos secundarios a fármacos, una rápida progresión inferior a 5 años como el empeoramiento de la marcha hasta necesitar una silla de ruedas o un fallo autonómico o signos como disfonía, disartria y disfagia que indicarían disfunción bulbar precoz. También se considera atípica la disfunción respiratoria no explicada por otras causas, sufrir más de una caída anual, desviación cervical en anterocolis o del tronco en curvatura anterior o lateralización. La ausencia de los síntomas no motores más frecuentes tras 5 años de progresión es otro dato de este grupo^{5,19}.

Igual de importantes son los criterios que definen la presencia de una serie de signos y síntomas que **imposibilitan del diagnóstico** de la EP. Estos englobarían datos que dirijan el diagnóstico a otra causa como objetivar una disfunción cerebelosa en la exploración, encontrar una limitación en la mirada vertical inferior, padecer una disfunción frontal o sufrir una alteración del lenguaje compatible con un cuadro sugestivo de demencia frontotemporal antes de los 5 años de evolución y/o encontrar hallazgos que sugieran afectación cortical como apraxia ideomotora, astereognosia o agrafestesia. También sería incompatible la presencia de un parkinsonismo atípico que comience en miembros inferiores y no progrese en un periodo de 3 años, o una falta de respuesta a la terapia con una dosis y duración adecuadas (Levodopa en dosis entre 1000-1500 mg/día al menos 2 meses o con el test de respuesta a la Apomorfina por un especialista). El diagnóstico queda descartado si se han tomado fármacos con efecto dopaminérgico en el último año.

Una vez evaluados todos estos criterios podemos objetivar la probabilidad del diagnóstico de EP en:

- **Parkinsonismo establecido:** cuando contemos con parkinsonismo motor, dos criterios de sustento y no haya presencia de ningún criterio de exclusión.
- **Parkinsonismo probable:** parkinsonismo motor y el mismo número de criterios de sustento que de criterios de atipicidad, siendo este número como máximo dos^{5,19}.

Criterios		Diagnóstico	
Cardinales	Bradicinesia (B) Temblor (T) Rigidez (R)	Parkinsonismo motor (PM) = B + (T o R)	
		Establecido	PM +
De sustento	Respuesta al tratamiento Pérdida de olfato Denervación simpática		2 criterios de sustento
De alarma	Caídas > 1/año Silla de ruedas* Disfunción bulbar* Disfunción respiratoria* Fallo autonómico* Desviación axial Piramidismo No progresión en > 5 años	Probable	PM +
Criterios de exclusión	Limitación mirada vertical inferior Disfunción cerebelosa Disfunción frontal Afasia Apraxia ideomotora Astereognosia Agrafestesia Parkinsonismo inferior > 3 años Tratamiento antidopaminérgico Fallo respuesta levodopa		

B: bradicinesia; PM: parkinsonismo motor; R: rigidez; T: temblor. *Antes de los 5 años.

Figura 12. Criterios diagnósticos MDS para la EP. Elaboración propia.

Para usar estos criterios, las herramientas más útiles son la **anamnesis** y la **exploración física detalladas neurológicamente**. Además, una analítica básica con perfil tiroideo es conveniente².

Las **guías NICE** del Instituto de Salud Británico¹⁹, que son las que se siguen en España, **no recomiendan el uso rutinario de otras pruebas complementarias**. Sin embargo, bajo sospecha de parkinsonismo vascular o atípico, es aconsejable solicitar una **RM** en la práctica clínica para identificar alguna lesión isquémica, neurodegenerativa, lesión ocupante de espacio o hidrocefalia². Las nuevas técnicas de RM de alta definición sí que han demostrado que son capaces de delimitar con alta precisión los bordes histológicos de la SN, aunque todavía no se emplee como herramienta clínica y su uso quede restringido a la investigación. Los estudios con mejor correlación histológica post-mortem corresponden a las técnicas de secuencias rápida de eco de espín en RM (**SE-EPI**) o fast spin echo (FSE) en inglés y al contraste por transferencia de magnetización en imágenes por resonancia magnética (**MTC-MRI**)^{20,21}. Sin embargo, un estudio comparativo de ambas técnicas de RM demostró que la MTC-MRI tiene mayor precisión para establecer los límites anatómicos al lograr un mayor contraste entre la captación de los distintos tejidos²⁰ (figura 13).

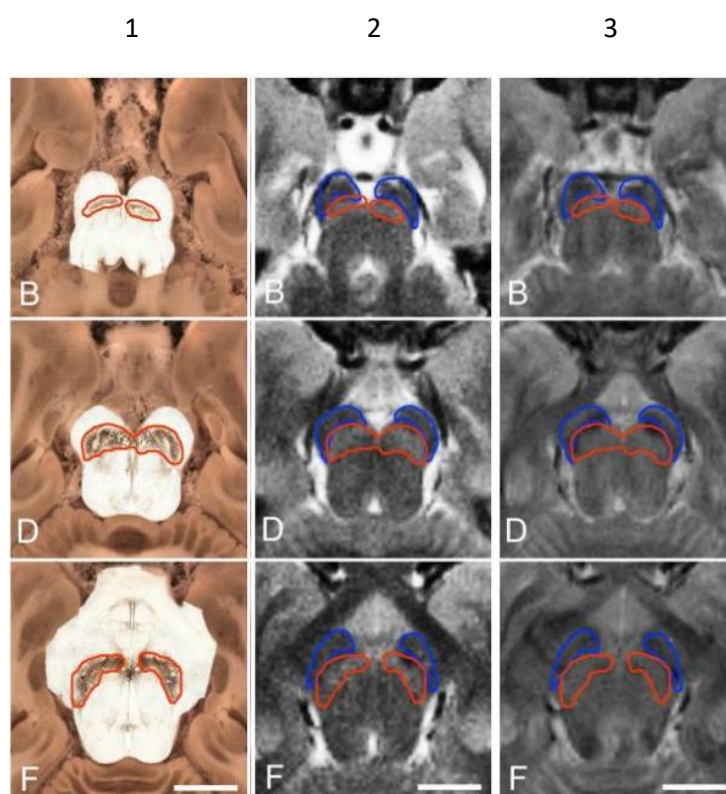


Figura 13. Comparativa entre los contornos de la SN (línea roja) obtenidos por distintas técnicas en los mismos cortes de un paciente con EP. Columna 1: bordes histológicos definidos por técnica de inmunohistoquímica de tirosina hidroxilasa. Columna 2: imágenes de MTC-MRI que muestran mayor concordancia con los bordes de la columna 1. Columna 3: imágenes de SE-EPI con menor coincidencia con los bordes de la columna 1²¹.

En los últimos años se han valorado otras pruebas de imagen más accesibles en la práctica clínica que puedan aportar información a nivel funcional para realizar un diagnóstico diferencial en casos concretos. La técnica de imagen de tomografía computarizada por emisión de fotón único (**SPECT**) aporta un punto de vista funcional en la patología marcando el transportador de dopamina **con I-123 fluorodopa o con yodobenzamida I-123**, al igual que la TC de emisión de fotón único del transportador de dopamina (**DaTSCAN**) para discernir los parkinsonismos degenerativos y farmacológicos del resto. Actualmente, la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (**PET-TC**) con flúorodesoxiglucosa (**FDG**) sugiere más eficacia que la SPECT y la DaTSCAN a la hora de discernir un diagnóstico diferencial de la EP idiopática con los otros parkinsonismos⁵.

En presencia de clínica atípica pueden ser necesarias pruebas que valoren otros órganos como ecografías, estudios urodinámicos para la disfunción vesical, electromiogramas, estudios del sistema nervioso autónomo o la prueba de olfatación. Los pacientes que presenten clínica precoz o en los que haya familiares de primer grado afectados de EP tienen indicado el **estudio genético** para valorar parkinsonismo familiar con las principales mutaciones asociadas².

El diagnóstico alberga dudas cuando la clínica presenta criterios atípicos, en cuyos casos acaba siendo un diagnóstico probabilístico en el que la propia evolución de la patología y las pruebas complementarias previamente mencionadas guían el **diagnóstico diferencial**. Las principales patologías en las que pensar a la hora de no tener síntomas claros de EP son:

- **Temblor esencial**: causa más frecuente de temblor con una prevalencia del 5%. Es bilateral y predomina al realizar una acción y postura, asociándose a temblor cefálico.
- **SWEED** o scans without evidence of dopaminergic deficits: son pacientes a los que se les diagnosticó con criterios clínicos EP, pero mediante las técnicas de imagen funcional de SPECT no se ve afectación de la vía dopaminérgica. No tienden a progresar y responden a los anticolinérgicos.
- **Demencia por cuerpos de Lewy**: los síntomas cognitivos deben aparecer un año antes, al mismo tiempo o durante el año siguiente a la clínica motora parkinsoniana⁵.

Al igual que la clínica, la **progresión** de la EP es muy variable en cada paciente, lo que hace poco práctico tratar de generalizar un **pronóstico y complicaciones**. Sin embargo, hay datos que reflejan un **mal pronóstico** al relacionarse con un rápido progreso de la enfermedad y no responder al tratamiento. Los factores identificados en este grupo son presentar escaso temblor o ser de comienzo simétrico, el signo de Babinski positivo y contar con alteraciones neurológicas o psiquiátricas de base. Al contrario, las mutaciones del gen de la Parkina se asocian a un **curso más benigno**.

Existen datos clínicos que no se han concluido como modificadores del pronóstico afectando a la velocidad de progresión directamente, pero sí se han identificado como **factores predictores** para desarrollar un estado de **pérdida de la capacidad funcional**. Entre ellos destaca presentar mayor edad al comienzo de la clínica, afectación cognitiva, clínica con mala respuesta al tratamiento con levodopa o una grave afectación postural y de la marcha.

Las **complicaciones** van a depender de los propios **síntomas** que acabe desarrollando cada paciente en un periodo muy variable. En otras ocasiones, los síntomas añadidos pueden ser secundarios a la propia **terapia farmacológica** afectando a la calidad de vida y obligando a hacer un balance del riesgo-beneficio continuamente²².

10. Tratamiento

El abordaje de la EP es complejo, al igual que su clínica. El objetivo es regular la terapia para alcanzar el máximo nivel de calidad de vida posible. Para eso el tratamiento debe ser desde un comienzo **integral** apoyándose en las distintas disciplinas que permiten lograr ese objetivo. **No existe tratamiento curativo** o neuroprotector, por lo que todo tratamiento de la EP es **sintomático** y busca paliar o retrasar su clínica rigiéndose totalmente por esta.

La **terapia farmacológica** desde un inicio va a ir dirigida en el control de los síntomas motores usando como fármaco principal la **Levodopa**. Es el más relevante en el tratamiento para las manifestaciones motoras de los parkinsonismos considerándose el **gold standard**, pudiendo utilizarse también como método diagnóstico para valorar su respuesta. Se administra **con un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa, benserazide)** que impiden la conversión de levodopa en dopamina a nivel periférico para evitar su efecto sistémico minimizando los efectos secundarios y potenciar su eficacia a nivel del sistema nervioso central. Se usa inicialmente en fases leves de la enfermedad al comenzar los síntomas motores y se puede acompañar de adyuvantes que potencien su efecto conforme progrese.

Los fármacos que se suele usar como apoyo son los **agonistas dopaminérgicos no ergóticos**. Se usan en combinación con la levodopa para aumentar su efectividad al estimular directamente los receptores de dopamina en el cerebro. Son el **Pramipexol**, **Ropinirol** y **Rotigotina** que permiten bajar la dosis de Levodopa para minimizar sus efectos secundarios. La **Apomorfina** autoinyectable permite aumentar el tono dopaminérgico en situaciones de crisis de acinesia matinal cuando se esté en fases en las que se esté adecuando las dosis con el tratamiento de mantenimiento y tengamos momentos de bajas dosis que hacen que vuelva la clínica de la EP (episodios off). También se puede suministrar en bombas subcutáneas de infusión continua como terapia de segunda línea².

Otros grupos empleados son los inhibidores de la catecol o-metiltransferasa (**iCOMT**), los inhibidores de la monooxidasa tipo B (**iMAO**) o la **Amantadina**. se emplean con la Levodopa para potenciar los efectos conforme progresa la enfermedad en fases más avanzadas según predomine un tipo de síntomas. Su uso depende de los efectos secundarios que le generen a cada paciente, encontrando el potenciador que mejor tolere.

Ante la insuficiencia de la farmacología previamente mencionada, se pueden plantear terapias de **segunda línea**. Destacan la bomba de perfusión subcutánea de apomorfina, la bomba de infusión intestinal de gel de levodopa/carvidopa, la estimulación cerebral profunda (ECP) y el ultrasonido focal de alta intensidad guiado por RM (HIFU)².

El objetivo principal del tratamiento es brindar la mayor calidad de vida posible al paciente. La terapia farmacológica es de gran ayuda paliando la sintomatología motora, y si fuese necesario, también para tratar cualquier síntoma no motor que presente y tuviese un tratamiento efectivo disponible. Es importante tener en cuenta el riesgo que supone la administración de estos fármacos y **revaluar** durante todo el desarrollo de la enfermedad la **dosis** ajustada para lograr suficiente **beneficio a pesar de** las consecuencias. Los **efectos secundarios** que presentan los pacientes que toman Levodopa suelen ser discinesias, náuseas y vómitos, hipotensión ortostática, alucinaciones, alteraciones del sueño, confusión y cambios de humor^{2,11}.

Actualmente, otros tipos de **tratamientos** totalmente distintos están **en desarrollo** en múltiples estudios que se encuentran en distintas fases aun no completadas.

Destaca que la mayoría tienen como objeto de estudio la **ASN** y su mecanismo de agregación. Son **inmunoterapias** como la del laboratorio Affiris en forma de la vacuna Affitope²³ u otras técnicas de inmunoterapia pasiva como Biogen²⁴ o la proteasa de serina Kallikrein 6²⁵. Otras investigaciones trabajan con tecnología de interferencia del ARN y otras hipótesis ¹¹.

La relación **PINK1/parkina** también está desarrollándose para su aplicación como diagnóstico y tratamiento en la EP. Las investigaciones estudian cerebros post mortem de pacientes con EP, donde emplean **anticuerpos** que reconocen la FS65U en las neuronas dañadas. Plantean su futuro uso como **biomarcador** diagnóstico, aunque todavía no se han realizado estudios in vivo en humanos. Respecto al tratamiento, la PINK1 podría ser una diana para obtener un efecto neuroprotector. Se está estudiando el uso de **análogos de ATP** y kinetin trifosfato (**KTP**) para tratar de mejorar su actividad como kinasa y reclutar más parkina en las mitocondrias afectadas. Otras investigaciones tratan de **sintetizar** la propia **FS65U** o una molécula que imite su efecto y consiga activar la parkina por sí misma⁷.

La **microbiota intestinal** como factor influyente en el desarrollo de la EP también ha puesto en marcha nuevas investigaciones. Las conclusiones son que la **vagotomía troncular** consigue reducir el riesgo de desarrollar EP planteándose su beneficio terapéutico, y que los **prebióticos** y **probióticos** consiguen paliar la clínica digestiva asociada a la enfermedad^{9,10}.

El abordaje **multidisciplinar** de la EP es también **individual**. Serán los síntomas que presente, las complicaciones que desarrolle y la situación socioeconómica que tenga los que marquen los requerimientos de cada tratamiento. No es el mismo paciente un varón de 50 años con una red económica y familiar estable que una mujer de 70 años que vive sola en situación de pobreza. Sus necesidades pueden precisar de áreas como medicina, enfermería, terapia ocupacional, trabajo social, nutrición u odontología y ser capaces de, conjuntamente, mejorar su **calidad de vida**²⁶.

En distintos estudios realizados la implementación de un cuidado integral ha demostrado mejorar significativamente tanto la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) como muestran los resultados en la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) comparado con el cuidado estándar en pacientes con EP. No obstante, no se observaron diferencias notables en la dosificación de medicamentos ni en el estrés de los cuidadores entre ambos enfoques de cuidado. Con todo, es **recomendable** adoptar un **enfoque de cuidado integral y multidisciplinar** para estos pacientes. La **interacción** entre los integrantes del equipo es un aspecto crucial de este tipo de cuidado y puede requerir ajustes específicos en el proceso de evolución de la patología debido a las comorbilidades que pueden desarrollar. Principalmente, es esencial mantener un enfoque **centrado en el paciente** en cualquier modelo de atención, lo cual implica un mecanismo de **ajuste continuo** donde **tanto pacientes como cuidadores** tienen un papel fundamental²⁷.

11. Conclusiones

El hecho de que la enfermedad de Parkinson sea la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente del mundo impulsa su investigación desde hace décadas. Ya se han establecido asociaciones con factores genéticos y ambientales que parecen compartir responsabilidad en los procesos que provocan la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta. Las estructuras protagonistas observadas en esta patología son los cuerpos de Lewy y actualmente los estudios se centran en descubrir su verdadera implicación en la patología y su mecanismo de generación.

No obstante, la etiología idiopática y el desconocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad hace necesarias las investigaciones actualmente. Las principales hipótesis que están más desarrolladas son la agregación de alfa-sinucleína (ASN) y la disfunción mitocondrial en el proceso de mitofagia. La **agregación de ASN** es el proceso mediante el cual se acaban formando los **cuerpos de Lewy** que son cada vez más presentes conforme avanza el Parkinson. La **disfunción mitocondrial** es un proceso que parece influir en la **neurodegeneración** de varias enfermedades, entre ellas el Parkinson. La investigación de estos mecanismos y de los factores que pueden provocar estas alteraciones o incrementarlas es crucial para, además de entender mejor la patología, detectar puntos de actuación que sirvan como objeto de estudio en la **aplicación diagnóstico-terapéutica**.

El diagnóstico y tratamiento del Parkinson apenas ha variado en los últimos años, sin embargo, hay nuevas pruebas diagnósticas que pueden aportar información más detallada a la hora de establecer un diagnóstico diferencial. Es evidente que el estudio de la histofisiopatología va a suponer un gran avance en los próximos años llegando a hablar de métodos preventivos, tratamientos curativos y diagnósticos objetivos de certeza in vivo. Hasta que estos grandes logros lleguen, es imperativo brindarles a los pacientes un **tratamiento integral, individual y multidisciplinar** que consiga abordar lo mejor posible toda la pluripatología que conlleva la enfermedad de Parkinson en su desarrollo.

El potencial de la investigación para mejorar el pronóstico es enorme. No obstante, son necesarios nuevos estudios y ensayos clínicos para alcanzar la curación total, o un método preventivo que haga innecesario continuar con nuevos estudios.

12. Bibliografía

1. Qi S, Yin P, Wang L, Qu M, Kan GL, Zhang H, et al. Prevalence of Parkinson's disease: A community-based study in China. *Mov Disord*. 2021;36(12):2940-4.
2. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obeso JA. Actualización en la Enfermedad de Parkinson. *Rev Clin Condes*. 2016;27(3):363-379.
3. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood Neely & Jones;1817.
4. Lees AJ, Tolosa, E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Mov Disord*. 2015;30(1):19-36.
5. Salom Juan JM, Láinez Andrés JM. Enfermedad de Parkinson. *Medicine*. 2023;13(76):4491-504.
6. Breydo L, Wu JW, Uversky VN. A-Synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim et Biophys Acta*. 2012;1822(2):261-85.
7. Chin LS, Li L. Ubiquitin phosphorylation in Parkinson's disease: Implications for pathogenesis and treatment. *Transl Neurodegener*. 2016;5:1-015
8. Hall JE, Hall ME. *Guyton y Hall: textbook of medical physiology*. 14 edición. Filadelfia. Elsevier;2021.
9. Sharma S, Awasthi A, Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neurosci Lett*. 2019;1(712):134-516.
10. Montalbán-Rodríguez A, Abalo R, López-Gómez L. From the gut to the brain: the role of enteric glial cells and their involvement in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):12-94.
11. Stoker TB, Greenland JC. Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects. Condon Publications. 2018.
12. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8).
13. Ayano G. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *J Ment Disord Treat*. 2016; 2(2): 120-124.
14. Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, Zadrozny M, Steczkowska M, Niewiadomska G. The biology and pathobiology of glutaminergic, cholinergic and dopaminergic signaling in the aging brain. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:654-931.
15. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13 edición. Ciudad de México. McGraw-Hill Interamericana Editores;2019.
16. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci*. 2014;17(8):1022-30.

17. Fernández-Espejo E. Agregación de alfa-sinucleína y degeneración Parkinsoniana. Fisiología: boletín informativo de la SECF. 2013.
18. Alarcón Aguilar A, Santamaría del Ángel A, Königsberg Fainstein M. Modelos neurotóxicos de la enfermedad de Parkinson y disfunción mitocondrial. REB. 2010;29(3):92-100.
19. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30:1591-601.
20. Bolding MS, Reid MA, Avsar KB, Roberts RC, Gamlin PD, Gawne TJ, et al. Magnetic transfer contrast accurately localizes substantia nigra confirmed by histology. Biol Psychiatry. 2013;73(3):289-94.
21. Massey LA, Miranda MA, Al-Helli O, Parkes HG, Thornton JS, So PW, et al. 9.4 T MR microscopy of the substantia nigra with pathological validation in controls and disease. Neuroimage Clin. 2016;13:154-163.
22. Castro Toro A, Buriticá OF. Enfermedad de parkinson: criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico. Acta Neurol Colomb. 2014;30(4):300-306.
23. Affiris Company Website. AFFiRiS announces top line results of first-in-human clinical study using AFFITOPE® PD03A, confirming immunogenicity and safety profile in Parkinson's disease patients. 2017.
24. Alzforum. a-Synuclein antibodies enter phase 2, sans biomarker. 2017.
25. Pampalakis G, Sykioti VS, Ximerakis M, Stefanakou-Kalakou I, Melki R, Vekrellis K, et al. KLK6 proteolysis is implicated in the turnover and uptake of extracellular alpha-synuclein species. Oncotarget. 2017;8(9):14502–15.
26. Lidstone SC, Bayley M, Lanf AE. The evidence for multidiciplinary care in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2020;20(6):539-549.
27. Li T, Zou X, Kang Y, Sun M, Huang X, Duan X. A meta-analysis of the effect of multidisciplinary comprehensive care on health-related quality of life and Unified Parkinson's Disease Rating Scale in Parkinson's Disease. Adv Clin Exp Med. 2023;32(6):623-631.