

## CAPÍTULO 6

### ENFERMEDAD DE PARKINSON. PERSPECTIVAS

JOSÉ A. OBESO  
M.C. RODRÍGUEZ-OROZ  
I. ZAMARBIDE

*Area de Neurociencias  
Clínica Universitaria y Facultad de Medicina  
Universidad de Navarra*

#### I. Introducción

El tratamiento con levodopa no sólo ha aumentado la esperanza de vida de los pacientes con EP, asimilándola a la de la población normal, sino que también ha cambiado por completo su expresión semiológica (1). Actualmente resulta excepcional encontrar pacientes completamente invalidados (por ejemplo, en silla de ruedas o encamados), como ocurría hasta los años setenta, cuando los tratamientos resultaban poco eficaces. En contrapartida, cada vez es más frecuente asistir al desarrollo de otros signos clínicos no considerados previamente habituales en la EP, como el deterioro cognitivo, la alteración del equilibrio y la marcha, etc. El notable impacto causado por la levodopaterapia en la EP ha servido de estímulo durante cuatro décadas a un intenso trabajo investigador en el extenso campo de los ganglios basales, tanto desde el punto de vista básico como clínico. Esta profusa y extraordinariamente alta calidad de la investigación realizada alrededor de la EP ha provocado una gran expectativa en la comunidad neurocientífica y en la población general en cuanto a la posibilidad de alcanzar una curación del proceso neurodegenerativo subyacente. Sin embargo, es preciso reconocer las inmensas limitaciones que todavía existen sobre el origen de las enfermedades neurodegenerativas.

El carácter progresivo de la EP es actualmente el mayor reto terapéutico de esta enfermedad. Entre los aspectos de mayor relevancia actual pueden concretarse en: 1) Definir si el origen focal de la neurodegeneración es un proceso único y determinante de la evolución ulterior [“one hit hypothesis” (2)] o, si por el contrario, el proceso patológico está predeterminado a gene-

ralizarse porque se trata de una afectación múltiple pero disociada en el tiempo. 2) Reconocer cuáles son los factores de vulnerabilidad genética y los elementos descompensadores que ponen en marcha el proceso neurodegenerativo (3). Estas dos grandes áreas de trabajo se pueden dividir en un alto número de experimentos y preguntas. Entre éstas destacan en la actualidad las siguientes interrogantes:

1. Inicio focal y selectivo de la EP. ¿Dónde comienza el proceso neurodegenerativo?
2. Factores que ponen en marcha el proceso de muerte neuronal. ¿Existe una vía común cuyo bloqueo podría conducir a una estrategia neuroprotectora eficaz?
3. La progresión del proceso neurodegenerativo de la EP y la plétora de síntomas y signos no motores asociados. ¿Es un proceso en cascada a partir del déficit dopaminérgico o varios procesos en paralelo pero diferenciados temporalmente?
4. Las alteraciones del citoesqueleto neuronal y la formación de cuerpos de Lewy requiere mayor entendimiento. ¿Cuál es el significado de los cuerpos de Lewy? ¿Cuál es la importancia etiopatogénica de la mutación en el gen de la  $\alpha$ -sinucleína? ¿Cuál es la importancia de la apoptosis en la degeneración de la SNc?

## II. Etiopatogenia

### a) Datos clínicos

La EP se caracteriza clínicamente por su inicio focal, afectando principalmente una extremidad, con formas de presentación diversas. Entre éstas destacan el temblor de reposo, la lentitud en la realización de actividades manuales, tales como escribir, batir huevos, coser, tocar instrumentos, etc.; arrastrar una pierna al andar y, con menor frecuencia, disminución de la expresión facial, hipofonía, disartria, espasmos distónicos de una extremidad, síntomas sensitivos como dolor o parestesias en un miembro o trastornos del estado de ánimo. El proceso neurodegenerativo que caracteriza a la enfermedad de Parkinson progresa lentamente. Se ha calculado un empeoramiento en unos cinco puntos de por año en la Escala Unificada de valoración clínica de esta enfermedad (UPDRS=Unified Parkinson Disease Rating Scale). Por ello, con independencia de la forma de comienzo, la inmensa mayoría de los pacientes presentan características clínicas muy similares, si se les examina completamente deprivados

de medicación, al cabo de diez o quince años de evolución de la enfermedad. Por ello es posible deducir, desde la perspectiva clínica, que la EP se inicia como consecuencia de un déficit dopaminérgico relativamente focal, responsable de los síntomas de comienzo, extendiéndose el proceso neurodegenerativo del sistema dopaminérgico hasta su generalización. Desde un punto de vista más cuantitativo, este proceso podría resumirse en una pérdida progresiva en la síntesis y disponibilidad de dopamina, cifrada en un 60% al inicio de la enfermedad, llegando hasta un 95% en los estadios finales.

El carácter progresivo de la EP se manifiesta no sólo en la generalización de los signos cardinales de la enfermedad (temblor de reposo, rigidez o acinesia), sino también en la aparición de fluctuaciones motoras y disquinesias en respuesta al tratamiento farmacológico, con la concomitante dificultad en encontrar un equilibrio terapéutico (1, 4, 5), y en la aparición, al cabo de 5-10 años de evolución, de otras manifestaciones neurológicas, entre las que destacan los trastornos de la marcha con desequilibrio, hipofonía y ronquera, sialorrea, estado depresivo, deterioro cognitivo, etc. Adicionalmente, pueden existir trastornos autonómicos en forma de hipotensión ortostática, estreñimiento, retraso en la evacuación gástrica o impotencia, que, aparte de representar una alta fuente de incapacidad, indican claramente la extensión del proceso patológico fuera de los límites de los ganglios basales y del sistema motor. Más importante aún es la aparición de alteraciones cognitivas y de complicaciones psiquiátricas, en forma de estado confusional, alucinaciones y delirio, prácticamente siempre asociadas a los fármacos dopaminérgicos, pero también la demencia cortical afecta al menos a un 30% de los pacientes de larga evolución.

En resumen, el perfil clínico de la EP ha cambiado en las últimas décadas con la introducción de la levodopa y otros fármacos de acción dopaminérgica, mejorando los signos cardinales de la enfermedad y normalizando la esperanza de vida. Sin embargo, la progresión de la enfermedad acaba provocando una respuesta farmacológica insatisfactoria y un deterioro del estado físico y mental en una elevada proporción de pacientes. El carácter progresivo del proceso neurodegenerativo es el principal factor asociado con este patrón evolutivo.

Merece una consideración especial la enfermedad de Parkinson de inicio joven, definida como aquella cuyos síntomas comienzan antes de los 45 años. Esta subpoblación tiene ciertas peculiaridades clínicas, farmacológicas y evolutivas respecto a la enfermedad de Parkinson de comienzo tardío, entre las más relevantes: predomina el síndrome rígido-acinético con baja frecuencia de temblor como síntoma inicial, los síntomas sensitivos tempranos en miembros o en la espalda y los síntomas autonómicos son frecuentes, así como la distonía focal de inicio (aunque también se presenta sobre todo en los períodos "off" en la enfermedad avanzada), y la difusión de los síntomas de un

hemicuerpo al otro es más rápida, por lo que la asimetría de los signos motores es menor al cabo de pocos años. La incidencia de deterioro cognitivo es menor y la demencia sólo se observa en etapas tardías de la enfermedad. Por otra parte, el desarrollo de fluctuaciones motoras y disquinesias es más frecuente y precoz tras el inicio del tratamiento con levodopa. En los últimos años se ha reconocido que una alta proporción de pacientes con EP de inicio joven (<30 años) tienen la mutación del gen parkina (6), y recientemente se ha encontrado un nuevo locus en el cromosoma 1p35-36 (7), conocido como parkina-6, en familias con EP de comienzo también joven (edad media, 38 años). En ambos casos, el patrón hereditario es autosómico recesivo, pero el fenotipo clínico es muy similar al de pacientes sin componente hereditario. El mismo planteamiento se puede hacer para la forma dominante asociada al gen de la alfasinucleína (7), cuya edad media de comienzo (46 años) está también claramente por debajo de la media de EP esporádica. Por tanto, la edad de comienzo de la enfermedad de Parkinson se convierte así en una variable de capital importancia en la aparición y evolución del proceso degenerativo.

## **b) Sustrato anatomopatológico**

La EP puede definirse a nivel estructural por la pérdida neuronal de la SNc y la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas todavía presentes. A nivel macroscópico, el cerebro parkinsoniano muestra principalmente depigmentación de la SNc y del locus ceruleus. No existen anormalidades llamativas a nivel cortical de la sustancia blanca ni de los ganglios basales. A nivel microscópico, la pérdida en la SNc es de al menos un 50% con respecto al cerebro normal (8). Aunque la EP tiene un inicio focal y conserva cierta asimetría clínica a lo largo de la evolución, el recuento celular no suele mostrar asimetría significativa en el número de neuronas entre ambas sustancias negras. La pérdida neuronal es preponderante a nivel de la región lateral y ventral de la SNc. Este patrón relativamente selectivo es diferente al observado durante el envejecimiento, donde se aprecia una pérdida preferente de la población de neuronas situadas en la zona medial. Por tanto, el proceso de muerte neuronal en la EP no puede considerarse simplemente una acentuación de la pérdida neuronal asociada al envejecimiento normal (8).

Los cuerpos de Lewy constituyen el principal marcador histopatológico de la EP, aunque, en realidad, es característico de otras tres entidades, cuales son la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Shy-Drager y la disfagia por cuerpos de Lewy, relacionados respectivamente con la presencia de estas inclusiones neuronales a nivel de la corteza, neuronas simpáticas de la

médula espinal y núcleo dorsal del vago. Concretamente en la EP, los cuerpos de Lewy aparecen diseminados en muchas estructuras del sistema nervioso, tales como los núcleos catecolaminérgicos del tronco encefálico (locus ceruleus y rafe), núcleo basal de Meynert (colinérgicos), núcleo pedúnculo pontino, hipotálamo, núcleo intermedio lateral de la médula espinal, etc. Los cuerpos de Lewy están compuestos por un elevado número de proteínas, entre las que destaca en la actualidad la  $\alpha$ -sinucleína debido a la reciente constatación de familias con EP con mutación en el gen que codifica esta proteína. El hecho de que la mayor parte de las proteínas que forman los cuerpos de Lewy se encuentren fosforiladas y que la enzima superóxido dismutasa se encuentre presente dentro de los cuerpos sugiere la implicación de mecanismos oxidativos en su formación. La ausencia de la proteína tau en los cuerpos de Lewy aumenta la especificidad de estas inclusiones en relación con el origen de la EP, dada la importancia de la proteína tau en otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal o degeneración corticobasal. Sin embargo, al igual que ocurre con el resto de inclusiones intraneuronales en las enfermedades neurodegenerativas, la importancia etiopatogénica de los cuerpos de Lewy no está aclarada. En concreto, no se ha definido si representa neuronas en proceso de degeneración o se trata de una respuesta reactiva a un proceso tóxico, siendo por tanto un mecanismo de defensa intracelular.

### **c) Alteraciones bioquímicas y apoptosis**

El proceso degenerativo de la EP se inicia aparentemente por la pérdida neuronal en la SNc y la consecuente reducción en la concentración dopaminérgica en la región dorsolateral del putamen. A medida que la enfermedad progresa, el déficit dopaminérgico abarca el estriado y la degeneración neuronal se extiende a otros núcleos y áreas cerebrales. Un aspecto fundamental en la perspectiva terapéutica de la EP consiste en elucidar las causas y mecanismos implicados en el origen de la pérdida selectiva y focal de neuronas dopaminérgicas en la SNc. El déficit inicial de dopamina conduce a un aumento compensatorio en la síntesis dopaminérgica en las neuronas remanentes, reflejado en el incremento del cociente ácido homovanílico/dopamina. Paralelamente, el metabolismo de la dopamina genera radicales libres y especies reactivas oxigenadas ("ROS"), lo cual, unido a la reducción en la SNc de varias enzimas peroxidativas, provoca un aumento en el estrés oxidativo y un exceso en la producción de radicales libres (9). En este sentido, cabe destacar la marcada reducción en los niveles de expresión de las enzimas glutatión y superóxido

dismutasa, así como un aumento en la concentración de hierro y de la peroxidación lipídica. Estos hallazgos pueden tener mayor importancia en el contexto de la probable existencia de un déficit mitocondrial en la EP (10). Así, se ha constatado una reducción media del 37% en la actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en la SNc, alteración relativamente específica y no presente en otros procesos neurodegenerativos frecuentes (10).

Una de las alteraciones principales en la puesta en marcha de la apoptosis durante la fase efectora es la reducción del potencial de membrana mitocondrial, fenómeno que ocurre unas 3-6 horas antes de la fragmentación de DNA nuclear y en paralelo con un aumento en la concentración de calcio intramitocondrial. El potencial de membrana mitocondrial ( $-150$  mV) se mantiene dentro del rango normal gracias a la actividad de los complejos I, III y IV de la cadena mitocondrial que activan la bomba de protones hacia el citoplasma generando un gradiente iónico. Un defecto en la producción energética conduce secundariamente a una caída del potencial de membrana que, cuando alcanza valores de aproximadamente  $-60$  mV, provoca la apertura del “poro de permeabilidad transicional” (PTP) y, en consecuencia, la liberación hacia el citoplasma de un alto número de moléculas de pequeño tamaño que actúan como señales proapoptóticas. Paralelamente, dicho aumento en la permeabilidad de la membrana o apertura del poro mitocondrial da lugar a la salida al citoplasma de agentes oxidativos (ROS), que aceleran la generación de radicales libres y la peroxidación lipídica, provocando finalmente la condensación cromatinica y el arrugamiento celular

El problema principal con la apoptosis y el proceso neurodegenerativo de la EP es que no parece probable que este sea el principal mecanismo de muerte neuronal, por lo que su papel sería secundario.

#### **d) Cambios metabólicos y excitotoxicidad**

El déficit dopaminérgico provoca una serie de modificaciones en los procesos de excitación-inhibición de los ganglios basales que producen un aumento excesivo en la actividad del núcleo subtalámico (NST) y su proyección glutamatérgica excitadora, principalmente al globo pálido externo, globo pálido interno, sustancia negra pars reticulata y sustancia negra pars compacta (11). La hiperactividad del núcleo subtalámico y el consecuente aumento en la actividad inhibitoria eferente desde el globo pálido interno y sustancia negra reticulata, que provoca una hipoactividad de las proyecciones motoras tálamo-cortical y del tronco encefálico, es la característica fisiopatológica principal del estado parkinsoniano (12). Esta afirmación descansa en numerosos hallazgos experimentales,

demostrando la existencia de aumento en la actividad mitocondrial y enzimática del núcleo subtalámico, registro de la actividad neuronal y mejoría muy significativa en los síntomas motores en monos con parkinsonismo inducido por MPTP tras lesión del núcleo subtalámico. Sin embargo, los mecanismos intermedios que median el aumento en la actividad neuronal del núcleo subtalámico como consecuencia del déficit dopaminérgico no están del todo aclarados (12). El modelo original de la organización funcional y fisiopatología de los ganglios basales (13) sugirió que la pérdida del tono dopaminérgico sobre el estriado provocaba un estado de hipoactividad del globo pálido externo que, a su vez, conllevaba a la desinhibición del núcleo subtalámico. Recientemente, sin embargo, se ha mostrado que la hiperactividad del núcleo subtalámico precede la pérdida de terminales dopaminérgicas en el estriado y, sobre todo, los cambios en la actividad neuronal del globo pálido externo. Por ello, está cobrando creciente interés el estudio del control dopaminérgico directo del globo pálido y del núcleo subtalámico, así como otras fuentes de excitación al núcleo subtalámico, tales como el complejo parafascicular-centro mediano del tálamo o el núcleo pedúnculo pontino del tronco encefálico (14).

La importancia del estado de hiperactividad del núcleo subtalámico radica principalmente en la presencia de una proyección glutamatérgica a la SNC, así como al área ventrosegmental que podría contribuir o de hecho jugar un importante papel en el proceso neurodegenerativo de la EP. A diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica, en las que también se ha sugerido la participación del ácido glutámico en el origen del proceso neurodegenerativo a través de un mecanismo de excitotoxicidad, la EP es la única entidad en la cual existe de hecho una hiperactividad glutamatérgica y una base anatomofuncional que sustenta la alta posibilidad de un papel etiopatogénico de este mecanismo (15). Si así fuese, sería posible reducir la evolución progresiva de la EP bloqueando el exceso de actividad glutamatérgica del NST, bien por métodos farmacológicos o quirúrgicos.

### III. Origen de la enfermedad de Parkinson

Durante décadas, desde el descubrimiento de la base patológica y neuroquímica de la EP, se ha intentado entender su etiopatogenia a través de un único mecanismo, implicándose sucesiva e incluso reiteradamente un origen infeccioso, metabólico, tóxico o genético, dependiendo de las ideas imperantes en cada momento. Sin embargo, es mucho más probable que el origen de la EP sea multifactorial. El amplio espectro experimental y clínico de factores

y causas que provocan degeneración de la SNc así lo indica. Por ejemplo, es posible provocar una pérdida relativamente selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la región dorsolateral de la SNc mediante la administración de 6-hidroxi-dopamina intraventricular en la rata (16), tras la administración sistémica de la neurotoxina MPTP (17) y en pacientes con una mutación exclusiva del gen que codifica la  $\alpha$ -sinucleína o parkina (7, 18). En la actualidad, se involucran un amplio número de factores etiopatogénicos en la EP. Entre éstos destacan: la susceptibilidad genética, disfunción mitocondrial, alteraciones de la glía y su capacidad neuroprotectora, aumento del estrés oxidativo y acumulación de hierro, aumento en la formación de productos glicosilados terminales, excitotoxicidad y tóxicos ambientales. Entender cuáles de estos y otros muchos factores y mecanismos son primarios al inicio de la enfermedad o secundarios al proceso de muerte neuronal es un reto de la máxima actualidad, importancia y urgencia.

La importancia de los **factores genéticos** en el origen de la EP ha aumentado espectacularmente en los últimos años (Tabla 1), principalmente a partir de la descripción de dos mutaciones para el gen de la proteína  $\alpha$ -sinucleína en el cromosoma 4 (18), asociadas a la enfermedad de Parkinson de presentación familiar con transmisión autosómica dominante, con inicio precoz en la segunda década de la vida y rápida progresión. Posteriormente, se identificaron mutaciones en el gen parkin, que codifica una proteína semejante a la ubiquitina, localizado en el cromosoma 6 en familias con parkinsonismo juvenil autosómico recesivo en Japón (6) y, más recientemente, en el cromosoma 1 en Italia (7). Otras mutaciones asociadas con EP familiar son la localizada en el cromosoma 2 (parkin 3) y en el cromosoma 4 (parkin 4) también en familias con PD autosómica dominante. Si bien algunas de estas familias presentan un cuadro clínico que sobrepasa los límites clínicos de la EP, existen otras en las que el fenotipo de los pacientes es indistinguible de una EP idiopática (19, 20). Es altamente probable que se sigan descubriendo mutaciones asociadas a EP con claro componente familiar, pero el verdadero reto en este sentido consiste en concretar y entender cuáles son los factores de susceptibilidad genética presentes en la mayoría de pacientes con EP (21) y cómo se transmiten. En este sentido, debe destacarse la posibilidad de que la mayor parte de mutaciones estén probablemente relacionadas con el sistema de degradación proteica asociado a ubiquitina (22). En la actualidad se lleva a cabo un intenso trabajo de investigación dirigido a demostrar que defectos en este sistema conducen a la agregación proteica que da lugar a los cuerpos de Lewy y, en último término, a la muerte neuronal. Un trabajo reciente, demostrando la presencia de cuerpos de Lewy en un paciente con una nueva delección del gen parkin, apoya esta posibilidad (23).

**Tabla 1**  
Mutaciones genéticas específicas en parkinsonismos

Denominación	Locus	Gen	Herencia	Fenotipo	Cuerpos de Lewy
PARK1	4q21-q23	$\alpha$ -sinucleína	Autosómica dominante	EP típica Comienzo joven Progresión rápida	Sí
PARK2	6q25.2-q27	Parkin	Autosómica recesiva	Comienzo juvenil Progresión lenta Distonía/benef. sueño	No
PARK3	2p13	Desconocido	Autosómica dominante	EP típica Comienzo variable Progresión lenta	Sí
PARK4	4p15	Desconocido	Autosómica dominante	EP/TE/demencia	Sí
PARK5	4p14-15.1	UCH-L1	Autosómica dominante	EP típica/temblor escaso Comienzo joven Progresión rápida	Sí
PARK6	1p35-36	Desconocido	Autosómica recesiva	EP típica Comienzo joven Progresión lenta/benigna	?
PARK7	1p35-36	Desconocido	Autosómica recesiva	Comienzo joven Progresión lenta	?
Distonía-parkinsonismo	Xq13.1	Desconocido	Ligada al X	Comienzo joven Progresión lenta Distonía	No
Demencia FT-parkinsonismo	17q21-22	Tau	Autosómica dominante	Demencia FT Progresión rápida parkinsonismo/distonía Signos piramidales	No
SCA2	12q23-q24.1	SCA2	Autosómica dominante (aparente)	EP típica/ataxia parálisis supranuclear mirada	?
SCA3	14q32.1	SCA3	Autosómica dominante (aparente)	EP típica	?

EP: enfermedad de Parkinson, TE: temblor esencial, FT: frontotemporal, SCA: ataxia espinocerebelosa.

Para entender el origen de la EP en la mayoría de pacientes, en quienes el componente genético probablemente es un factor predisponente pero no desencadenante, consideramos muy importante retomar el papel de los mecanismos excitotóxicos. En este contexto también tiene especial interés la existencia de lesión de SNc en pacientes con enfermedad mitocondrial. Recientemente se ha descrito una familia con pérdida neuronal en la sustancia

negra, en la SNc y con parkinsonismo como principal manifestación clínica secundaria a un intenso déficit del complejo III mitocondrial asociado con una mutación en uno de los genes que codifica la síntesis de la enzima citocromo C mitocondrial (24). El defecto en la producción de energía celular como consecuencia de un déficit en el complejo I, y quizá también III, mitocondrial podría considerarse uno de los procesos iniciales en la concatenación de alteraciones que conducen a la muerte neuronal en la EP. En el estado parkinsoniano hay un aumento en la generación de radicales libres que inicialmente se explicó en relación con los mecanismos compensatorios del metabolismo dopaminérgico. Sin embargo, un factor más determinante de esta situación de estrés oxidativo incrementado consiste en el exceso de actividad excitatoria glutamatérgica procedente del núcleo subtalámico que caracteriza el estado parkinsoniano (11-13). Así, existe una correlación lineal entre actividad glutamatérgica y consumo de glucosa celular, por lo que es fácil predecir que en la EP el déficit de dopamina produce, mediante el incremento en la excitación glutamatérgica, un estado de mayor demanda energética en las neuronas de la SNc. Es posible postular que la combinación de déficit en la producción de energía, secundario a la disfunción mitocondrial probablemente heredada y de hiperactividad glutamatérgica vía núcleo subtalámico, se combina para provocar una serie de anormalidades, tales como aumento del estrés oxidativo, fallo en la bomba de protones mitocondrial, incremento en la entrada de calcio intracelular, etc., que provocaría finalmente la muerte neuronal, probablemente por apoptosis. Varios trabajos recientes apoyan los aspectos fundamentales de esta hipótesis. Así, se ha demostrado que la administración de las toxinas mitocondriales rotenone o 3-NPP (ácido 3-nitropropiónico) provocan daño selectivo de la SNc, que es significativamente reducido cuando la administración está precedida por una lesión o bloqueo de la actividad glutamatérgica del núcleo subtalámico (25,26). También recientemente se ha descrito un aumento en la expresión de derivados nitrogenados unidos a la  $\alpha$ -sinucleína dentro de los cuerpos de Lewy de pacientes con EP (27). Esta observación supone un nexo directo entre el aumento en el estrés oxidativo y la formación de cuerpos de inclusión intraneuronal, por lo que resulta de capital importancia en el esquema etiopatogénico aquí propuesto. Finalmente, un estudio epidemiológico reciente sugiere un componente maternal muy importante en el origen de la EP que podría explicarse a través de alteraciones ambientales que causaran secundariamente modificaciones en el genoma mitocondrial materno (28).

Respecto a los factores ambientales, varios estudios epidemiológicos han descrito algunos factores que se creen asociados con mayor riesgo de padecer enfermedad de Parkinson (29); sin embargo, es preciso tener en

cuenta algunos posible errores en los mismos, como problemas de diseño, dificultad para la recogida de datos, mala clasificación de la exposición al factor, tiempo transcurrido desde la misma, superposición de factores potenciales, lo que lleva a un análisis erróneo o complicado de los mismos, etc. Entre las toxinas específicas capaces de inducir un cuadro parkinsoniano se conocen el cianuro, cobre, aluminio, monóxido de carbono y manganeso, aunque el cuadro clínico no es totalmente superponible al de la EP. Por otra parte, es bien conocido como la ingestión de MPTP, un derivado heroínico utilizado por un grupo de drogadictos en California en los años ochenta, produce un cuadro clínico y una lesión de SNc similar al de la EP, salvo por la ausencia de cuerpos de Lewy (30). Por el contrario, a los agentes tóxicos capaces de producir lesión neuronal relativamente específica de la SNc, es importante el dato actualmente contrastado de menor incidencia de EP entre la población de fumadores (31). Esta observación no se puede explicar únicamente por la mayor mortalidad en la población de fumadores y sugiere algún efecto protector del tabaco y/o factores genéticamente determinados relacionados con el hábito de fumar y la menor vulnerabilidad de la SN.

En algún momento, la asociación del parkinsonismo con la encefalitis letárgica hizo pensar que todos los parkinsonismos podían tener una causa infecciosa. Actualmente, persiste la asociación entre algunos procesos infecciosos, incluidos los que ocurren intraútero, y el riesgo de padecer EP (32).

## Conclusiones

Los datos disponibles indican claramente que las neuronas de la SN pars compacta tienen una especial vulnerabilidad a diferentes agentes patógenos, tanto externos como endógenos. Debe admitirse que cualquier hipótesis unicista para explicar el origen de la EP está probablemente condenada al fracaso. Toda la evidencia acumulada hasta la actualidad sugiere la existencia de múltiples mecanismos patológicos y numerosos factores etiopatogénicos en el origen de la EP. Es probable que el cuadro clínico que actualmente se reconoce como característico de la EP consista en realidad en la expresión de un conjunto de procesos y situaciones causales diferentes. Estas podrían abarcar un espectro tan amplio como una simple mutación (por ejemplo,  $\alpha$ -sinucleína) hasta factores puramente tóxico-ambientales (por ejemplo, MPTP), pasando por el amplísimo y mayoritario número de pacientes en los que, sobre una base hereditaria, aparecen factores precipitantes tan variados como infecciones, metabolopatías, tóxicos, lesiones vasculares, etc.

La posibilidad, cierta y cercana para las neurociencias actuales, de vencer el proceso neurodegenerativo de la EP requiere descubrir dos aspectos fundamentales: 1) Entender las razones de la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas, específicamente las de la región ventrolateral de la SNc, y las consecuencias iniciales de su pérdida. 2) Definir los mecanismos implicados en la extensión del proceso neurodegenerativo hacia otras regiones del cerebro. En definitiva, el reto actual se resume en la pregunta, ¿por dónde comienza y cómo se extiende la muerte neuronal en la EP? La capacidad neurocientífica de esta primera década del siglo XXI seguramente dará respuesta a esta interrogante fundamental, sobre la que se basará el proceso de curación definitiva de la EP.

## Referencias

1. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Lera G. *Evolución de la enfermedad de Parkinson. Problemas actuales*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; Cap. 2, pp. 21-38.
2. Clarke G. *A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations*. Nature, 2000; 406:195-199.
3. Mahler M.F., Gokhan S. *Mechanisms underlying neural cell death in neurodegenerative diseases: alterations of a cellular developmentally-mediated cellular rehostal*. Trends Neurosci., 2000; 23:599-605.
4. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Chana P., Lera G., Rodríguez M., Olanow C.W. *The Evolution and Origin of Motor Complications in Parkinson's Disease*. Neurology, Suppl 4 (Vol. 55):S13-S23. Diciembre 2000.
5. Obeso J.A., Olanow C.W., Nutt J.G. *Levodopa motor complications in Parkinson's disease*. Trends in Neurosciences, 10 (Vol. 23) (Suppl.):S2-S7. Octubre 2000.
6. Kitada T., Asakawa S., Hattori N., y cols. *Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism*. Nature, 1998; 392:605-608.
7. Valente E.M., Brancati F., Ferraris A., y cols. *Park 6-linked parkinsonism occurs in several european families*. Ann. Neurol., 2002; 51:14-18.
8. Muñoz D. *Sustrato estructural del síndrome parkinsoniano*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; pp. 51-74.
9. Olanow C.W., Tatton W.G. *Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease*. Ann. Rev. Neurosci., 1999; 22:123-144.
10. Schapira A.H.V. *Disfunción mitocondrial y enfermedad de Parkinson*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; pp. 107-120.
11. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Rodríguez M., Lanciego J.L., Artieda J., Gonzalo N., Olanow C.W. *Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease*. Trends in Neurosci., 2000; 23 (Suppl.):8-19.

12. Hirsch E.C., Périer C., Orioux G., François Ch., Féger J., Yelnik J., Vila M., Levy R., Tolosa E.S., Marin C., Herrero M.T., Obeso J.A., Agid Y. *Metabolic effects of nigrostriatal denervation in basal ganglia*. Trends Neurosci., 2000; 23 (Suppl.):78-85.
13. DeLong M.R. *Primate models of movement disorders of basal ganglia origin*. Trends Neurosci., 1990; 13:281-285.
14. Vila M., Orioux G., Perier C., Féger J., Agid Y., Hirsch E. *Evolution of change in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements*. Europ. J. Neurosci., 2000; 12:337-344.
15. Rodríguez M.C., Obeso J.A., Olanow W. *The subthalamo-nigral pathway in Parkinson's disease: A possible target for neuroprotection*. Annals of Neurology, 44 (Suppl. 1):175-188 (1998).
16. Rodríguez M., Abdala P., Obeso J.A., González T. *Intraventricular 6-hydroxydopamine injection induces a topographical pattern of dopaminergic cell degeneration in the rat similar to that observed in Parkinson's disease*. Exp. Neurol., 169:163-181 (2001).
17. Herrero M.T. *Alteraciones moleculares en el modelo experimental de enfermedad de Parkinson*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; pp. 75-104.
18. Polymeoropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., y cols. *Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease*. Science, 1997; 276:2045-2047.
19. Bostantjopoulou S., Katsarou Z., Papadimitriou A., y cols. *Clinical features of parkinsonian patients with the alpha-synuclein (G209A) mutation*. Mov. Disord., 2001; 16:1007-1013.
20. Bentivoglio A.R., Cortelli P., Valente E.M., y cols. *Phenotypic characterization of autosomal recessive PARK6-linked parkinsonism in three unrelated italian families*. Mov. Disord., 2001; 16:999-1006.
21. Lucking C.B., Durr A., Bonifati V., y cols. *Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene*. N. Engl. J. Med., 2000; 342:1560-1567.
22. Gwinn-Hardy K., Farrer M. *Parkinson's genetics: An embarrassment of riches*. Ann. Neurol., 2002; 51:7-8.
23. Farrer M., Chan P., Chen R., y cols. *Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutation*. Ann. Neurol., 2001; 50:293-300.
24. Burke R.E. *Programmed cell death: does it play a role in Parkinson's disease?* Ann. Neurol., 1998; 44 (Suppl. 1):126-133.
25. Greenamyre J.T., Betarbet R., Sherer T., Mackenzie G. *Chronic systemic complex I inhibition by a pesticide causes selective nigrostriatal degeneration with cytoplasmic inclusions*. Neurosci. Abs., 2000; 26:1026.
26. Nakao N. *Ablation of the subthalamic nucleus supports survival of nigral dopaminergic neurons after nigrostriatal lesions induced by the mitochondrial toxin 3-nytropropionic acid*. Ann. Neurol., 1999; 45:640-651.
27. Giasson B.I., Duda J.E., Murray I.V., Chen Q., Souza J.M., Hurtig H.I., Trojanowski J.G., Lee V.M. *Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions*. Science, 2000; 290:985-989.
28. De la Fuente R. *Maternal effect on Parkinson's disease*. Ann. Neurol., 2000; 48:782-787.
29. Langston J.W. *Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease*. Ann. Neurol., 1998; 44 (Suppl.):45-52.
30. Langston J.W., Ballard P.A., Tetrud J.W., Irwin I. *Chronic parkinsonism in humans due to a product of mepedirine-analog synthesis*. Science, 1983; 219:979-980.
31. Hernan M.A., Zhang S.M., Rueda de Castro A.M., y cols. *Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies*. Ann. Neurol., 2001; 50:780-786.
32. Ling Z., Gayle D.A., Ma S.Y., Lipton J.W., Tong C.W., Hong J., Carvey P.M. *In utero bacterial endotoxin exposure causes loss of tyrosine hydroxylase neurons in the postnatal rat midbrain*. Mov. Disord., 2002; 17(1):116-124.