

- 2020 -  
*Artículo Especial cortesía*

**La enfermedad de Parkinson es una entidad compleja en sus manifestaciones clínicas y su tratamiento.**



Para mayor información contactar a : **SNC PHARMA, C.A.**  
Centro Profesional Prebo, piso 2, oficina 2-14. Valencia, Edo. Carabobo  
(+58) 241 - 8248176 / 8243339 - [regulatorios@sncpharma.com](mailto:regulatorios@sncpharma.com) - [www.sncpharma.com](http://www.sncpharma.com)

USO CONFIDENCIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD · [WWW.SNCPHARMA.COM](http://WWW.SNCPHARMA.COM)



Diagnóstico y tratamiento | 28 OCT 18

Enfermedad de Parkinson: revisión en profundidad

## La enfermedad de Parkinson es una entidad compleja en sus manifestaciones clínicas y su tratamiento

Autor: Lorraine V Kalia, Anthony E Lang *The Lancet*, Vol 386, issue 9996, august 29, 2015

Página 1

### Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad común y un trastorno neurológico complejo. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa, en la que predomina la muerte precoz de las neuronas dopaminérgicas en, la parte compacta de la sustancia negra (pcSN). La deficiencia de dopamina en los ganglios basales conduce a un trastorno del movimiento caracterizado por los síntomas parkinsonianos motores clásicos.

Esta enfermedad también se asocia con numerosos **síntomas no motores**, algunos de los cuales preceden a la disfunción motora en más de una década.

La base de la terapéutica es el tratamiento sintomático con medicamentos que aumentan las concentraciones de dopamina o que directamente estimulan los receptores dopaminérgicos.

Sin embargo, además de la dopamina y las regiones del sistema nervioso fuera de los ganglios basales, la EP involucra neurotransmisores. Antes se pensaba que estaba ocasionada principalmente por factores del medio ambiente, pero las investigaciones están revelando que la enfermedad se desarrolla a partir de un complicado juego de **genética y ambiente**.

*Es un trastorno neurodegenerativo lentamente progresivo que comienza años antes de que se pueda hacer el diagnóstico*

Así, actualmente se la considera un trastorno neurodegenerativo lentamente progresivo que comienza años antes de que se pueda hacer el diagnóstico, lo que implica múltiples áreas neuroanatómicas, resultante de una combinación de factores genéticos y ambientales, y que se manifiesta a través de una amplia gama de síntomas. Las complejidades de la EP se acompañan de desafíos clínicos.

En particular, no existen pruebas que permitan el diagnóstico definitivo en las primeras etapas de la enfermedad. El **estándar de oro** para el diagnóstico ha sido la presencia de la degeneración de la pcSN y la patología de Lewy en el examen histopatológico

postmortem. La patología de Lewy consiste en agregados anormales de la proteína  $\alpha$ -*sinucleína*, denominada Cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy.

Se conoce poco sobre la asociación entre la patología de Lewy y la patogénesis de la EP. Hay muy pocas estrategias para el manejo de muchas de las características incapacitantes que ocurren en las últimas etapas de la enfermedad, como los síntomas motores que no responden a las terapias dopaminérgicas o se desarrollan como complicaciones por el uso prolongado del fármaco dopaminérgico, así como una serie de síntomas no motores.

Aunque los mejores tratamientos son los fármacos modificadores de la enfermedad, que reducen la tasa de neurodegeneración o detienen el proceso patológico, actualmente no están disponibles. Sin embargo, cada vez se conoce más la patogénesis, lo que ayuda a identificar objetivos potenciales para modificar la enfermedad.

### **Características clínicas**

Las manifestaciones más reconocidas de la EP son los síntomas motores clásicos:

- bradicinesia
- rigidez muscular
- temblor en reposo
- deterioro postural
- trastornos de la marcha

Los síntomas motoras son heterogéneos, lo que ha dado lugar al intento de clasificar los **subtipos** de la enfermedad, pero por ahora las pautas se basan en observaciones clínicas empíricas.

Así, los subtipos principales son:

- **EP con temblor dominante** (con ausencia relativa de otros síntomas motores).
- **EP sin temblor dominante**, que incluye fenotipos descritos como el síndrome acinético-rígido y los trastornos de la marcha por inestabilidad postural.
- Se ha identificado un subgrupo con **fenotipo mixto o indeterminado**, con varios síntomas motores de gravedad comparable.

La **evolución y el pronóstico** difieren entre los subtipos; la EP con temblor dominante se asocia a menudo con una tasa de progresión más lenta y discapacidad menos funcional

que la EP sin temblor dominante. Se aclara que los distintos subtipos expresan las distintas hipótesis existentes respecto de la etiología y la patogénesis.

Las **manifestaciones no motoras** frecuentes presentes antes del inicio de los síntomas motores clásicos son:

- disfunción olfatoria
- deterioro cognitivo
- síntomas psiquiátricos
- trastornos del sueño
- disfunción autonómica
- dolor y fatiga

Son comunes al comienzo de la enfermedad y se asocian con menor calidad de vida relacionada con la salud. Esta **fase premotora o prodrómica** puede caracterizarse por alteraciones del olfato, estreñimiento, depresión, hipersomnolencia diurna y trastorno del comportamiento del sueño durante el movimiento rápido de los ojos.

*Los trastornos del estado de ánimo y el estreñimiento casi duplican el riesgo de que el individuo posteriormente desarrolle EP*

De hecho, se ha demostrado que los trastornos del estado de ánimo y el estreñimiento casi duplican el riesgo de que el individuo posteriormente desarrolle EP. La fase premotora puede ser prolongada; por ejemplo, la latencia media entre el inicio de los trastornos del comportamiento del sueño y la aparición de los síntomas motores parkinsonianos es de 12 a 14 años.

Se supone que el proceso patógeno que causa la EP ocurre durante la fase premotora, comprometiendo regiones de los sistemas nerviosos central y periférico, además de las neuronas dopaminérgicas de la pcSN. Así, este período prodrómico proporciona una ventana temporal potencial, durante la cual se modifica la enfermedad. Se espera que esté disponible un tratamiento que permita prevenir o retrasar el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

La **progresión** de la EP se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas motores, que inicialmente pueden ser tratados en forma sintomática. Sin embargo, a medida que la enfermedad avanza, aparecen complicaciones relacionadas con el tratamiento sintomático prolongado, como las fluctuaciones motoras y no motoras, la discinesia y la psicosis. Estas **complicaciones farmacológicas** crean problemas importantes en el manejo clínico de la EP avanzada.

En la **etapa tardía**, los síntomas motores y no motores resistentes al tratamiento son prominentes e incluyen síntomas motores axiales, como la Inestabilidad postural, el congelamiento de la marcha, las caídas, la disfagia y la disfunción del habla.

Después de unos 17 años de enfermedad, hasta el 80% de los pacientes presenta **congelación de la marcha y caídas**, y hasta el 50% informa ahogos.

Los **síntomas autonómicos**, como la incontinencia urinaria, el estreñimiento con necesidad del uso diario de laxantes y la hipotensión postural sintomática son características no motoras comunes en las últimas etapas de la EP.

La **demencia** es particularmente prevalente, y ocurre en el 83% de los pacientes con EP de unos 20 años de duración.

Estos síntomas de la EP tardía, **resistentes a la levodopa**, contribuyen sustancialmente a la discapacidad y son importantes predictores de la necesidad de internación institucional y mortalidad.

### **Criterios de diagnóstico clínico del UK Parkinson's Disease Society Brain Bank**

#### **Paso 1: diagnóstico de síndrome parkinsoniano**

Bradicinesia (lentitud en la iniciación del movimiento voluntario con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de las acciones repetitivas) más una o más de las siguientes características:

- Rigidez muscular
- temblor en reposo de 4-6 Hz
- Inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

#### **Paso 2: criterios de exclusión para la EP**

Una o más de las siguientes características sugieren un diagnóstico alternativa:

- Antecedentes de golpes repetidos con progresión escalonada de las manifestaciones parkinsonianas
- Antecedentes de lesiones repetidas en la cabeza
- Antecedentes de encefalitis definida.
- Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas.
- Exposición a la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.
- Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa (si se excluye la malabsorción)
- Más de un pariente afectado \*
- Remisión sostenida
- Rasgos estrictamente unilaterales después de 3 años.
- Participación autonómica severa temprana

- Demencia severa temprana con trastornos de la memoria, lenguaje y praxis
- Crisis oculogiras
- Parálisis supranuclear de la mirada.
- signo de Babinski
- Signos cerebelosos
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la tomografía computarizada o la resonancia magnética

### **Paso 3: criterios positivos prospectivos que apoyan la EP**

Se requieren  $\geq 3$  de las siguientes funciones para el diagnóstico definitivo de EP.

- Inicio unilateral
- Temblor en reposo.
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente que afecta más el lado donde comenzaron los síntomas
- Excelente respuesta (70–100%) a la levodopa.
- Corea severa inducida por levodopa
- Respuesta a la levodopa  $\geq 5$  años.
- Curso clínico  $\geq 10$  años.

### **Factores de riesgo**

*El factor de riesgo más importante es la edad*

La EP es reconocida como el trastorno neurodegenerativo más común, después de la enfermedad de Alzheimer. La incidencia oscila entre 10 y 18/100.000 persona-años. La relación de la prevalencia hombre-mujer es de aproximadamente 3:2. La etnia también es un factor de riesgo para la enfermedad.

En EE. UU, la incidencia es más elevada en los hispanos, seguida por las personas de raza blanca no hispanas, asiáticos y de raza negra.

El factor de riesgo más importante es la edad. La prevalencia y la incidencia aumentan casi exponencialmente con la edad, siendo el pico en los  $>80$  años. Con una población que envejece y el aumento en todo el mundo de la expectativa de vida, se espera que hacia 2030, el número de personas con EP aumente en más del 50%.

Otros factores de riesgo son las **exposiciones ambientales**. Un metaanálisis identificó 11 factores ambientales que alteran el riesgo de EP. Los factores que aumentan el riesgo (en orden decreciente de fuerza de asociación) fueron: exposición a pesticidas, lesiones cefálicas previas, vida rural, uso de bloqueantes  $\beta$ , ocupación agrícola y pozo de agua potable.

Los factores ambientales asociados con una **disminución del riesgo** (en orden decreciente de fuerza de asociación) fueron:

- tabaquismo
- consumo de café
- antiinflamatorios no esteroides
- bloqueantes de los canales de calcio
- alcohol

La reducción del riesgo de EP por hábito de fumar ha llevado a proponer que fumar podría proteger contra la enfermedad. Sin embargo, los hallazgos de un gran estudio de casos y controles más reciente mostró que los pacientes con EP **pueden dejar de fumar más fácilmente** que los controles, sugiriendo que la asociación negativa con el tabaco podría deberse a una **menor capacidad de respuesta a la nicotina**, durante la fase prodrómica de la EP.

Los resultados de al menos 5 estudios prospectivos poblacionales han mostrado una asociación inversa entre la concentración de **urato sérico** y el riesgo de EP, un hallazgo que podría ser más firme para los hombres que para las mujeres. Metaanálisis separados han confirmado que la soldadura y la exposición al manganeso no se asocian con mayor riesgo de EP.

Los resultados de estudios de epidemiología sugieren que el uso de **antipsicóticos**, específicamente las fenotiazinas, benzamidas, haloperidol o risperidona, y la exposición a disolventes, en particular el tricloroetileno, podría aumentar el riesgo de EP, pero se necesitan más estudios para confirmar estas asociaciones.

Hay evidencia de mayor riesgo de EP en personas con antecedentes familiares de EP o temblor. La evidencia provino del descubrimiento de formas monogénicas de la EP y de mutaciones genéticas, identificadas a través de numerosos trabajos científicos.

El riesgo de desarrollar EP es claramente **multifactorial**, pero se ha comenzado a descifrar la compleja interacción que existe entre varios factores. Por ejemplo, un estudio de casos y controles halló una acción sinérgica de la exposición al pesticida Paraquat (1,1'-

dimetil-Dicloruro de 4,4'-bipiridinio) y una historia de lesión cefálica que aumenta el riesgo de EP.

Otros estudios han identificado modificadores genéticos de los factores de riesgo ambientales. Por ejemplo, la reducción del riesgo asociada al **consumo de café** tiene una base genética (relacionada con el metabolismo de la cafeína). Lo mismo sucede con la asociación de la EP con el antecedente de lesiones cefálicas.

## **Histopatología**

La característica histopatológica fundamental de la EP es la **pérdida de neuronas dopaminérgicas** dentro de la pcSN. El área más profundamente afectada de la pcSN es típicamente el nivel ventrolateral, que contiene neuronas que se proyectan al putamen dorsal del cuerpo estriado.

La investigación ha mostrado que la pérdida neuronal dopaminérgica moderada a grave dentro de esta área es probablemente la causa de los síntomas motores, la bradicinesia y la rigidez, particularmente en la EP avanzada, en particular en la EP avanzada.

También se ha comprobado que la pérdida moderada de **neuronas de la sustancia negra**, presente en las primeras etapas de la enfermedad, pone en evidencia a una población de neuronas dopaminérgicas potencialmente rescatables.

La pérdida neuronal en la EP ocurre en muchas otras regiones del cerebro, incluyendo el *locus ceruleus*, el núcleo basal de Meynert, el núcleo pedunculopontino, el núcleo del rafe, el núcleo motor dorsal del vago, la amígdala y el hipotálamo.

Otra característica de la EP es la patología de Lewy. La agregación de proteínas anormalmente plegadas ha surgido como un tema común en las enfermedades neurodegenerativas, incluida la EP. Cada enfermedad neurodegenerativa se clasifica de acuerdo con la proteína que más abunda en las inclusiones de proteína asociada. En la EP, esta proteína fue identificada como  $\alpha$ -sinucleína.

Las alteraciones de esta proteína no están restringidas al cerebro, sino que también se pueden hallar en la médula espinal y el sistema nervioso periférico, incluyendo el nervio vago, los ganglios simpáticos, el plexo cardíaco, el sistema nervioso entérico, las glándulas salivales, la médula suprarrenal, los nervios cutáneos y el nervio ciático.

Se ha planteado la hipótesis de que durante la evolución de la EP, la patología de Lewy progresa con un patrón estereotipado. Braak y col. han propuesto 6 etapas, que parten del sistema nervioso periférico y progresivamente afectan el sistema nervioso central, en una



dirección caudal-rostral dentro del cerebro. El modelo de Braak ha ganado interés, en parte, porque la progresión temporal y espacial propuesta parece explicar la evolución clínica de la EP.

Específicamente, las etapas 1 y 2 podrían corresponder al inicio de los síntomas premotores; la etapa 3 coincidiría con la aparición de los síntomas motores debido a la deficiencia de dopamina nigrostriatal y, las etapas 4-6 ocurrirían con los síntomas no motores de la enfermedad avanzada.

La evidencia de una asociación entre la patología de Lewy y los síntomas no motores es más convincente para el deterioro cognitivo. Se ha hallado una estrecha correlación entre la demencia y la gravedad de la patología de Lewy cortical. Se cree que la patología de Lewy es un biomarcador de la neurodegeneración en la EP.

A menudo, esta hipótesis se extiende para proponer que los cuerpos de Lewy tienen un papel causal en la pérdida neuronal. Sin embargo, hallazgos importantes de los últimos años han revelado que la patología de la EP es más compleja que la neurodegeneración por patología de Lewy sola. En primer lugar, ahora se sabe que la  $\alpha$ -sinucleína forma una diferentes tipos de agregados.

Las formas alternativas de agregados de  **$\alpha$ -sinucleína** podrían jugar un papel importante en la neurodegeneración. Segundo, también se observan patologías que se diferencian de los agregados de  $\alpha$ -sinucleína. Por ejemplo, las **placas  $\beta$ -amiloides y tau** que contienen enredos neurofibrilares, inclusiones de la proteína característica de la enfermedad de Alzheimer, pueden ser hallados en el cerebro de pacientes con EP.

La histopatología concomitante de la enfermedad de Alzheimer se asocia con una carga mayor de la patología de Lewy; se correlaciona con una latencia más corta al inicio de la demencia en de la EP y ocurre hasta en el 50% de los pacientes con EP y demencia. Finalmente, con la identificación y caracterización de las formas monogénicas, se ha comprobado que la EP clínica ocurre sin patología de Lewy.

Varios informes neuropatológicos han documentado la ausencia de patología de Lewy en la mayoría de los pacientes con EP que tienen enfermedad relacionada con *parkin* (proteína 2 de la enfermedad de Parkinson juvenil) y en una proporción menor en aquellos con mutaciones LRRK2.

Todas estas observaciones sugieren que, aparte de los agregados alternativos de  $\alpha$ -sinucleína, en la patogénesis de la EP intervienen inclusiones de otras proteínas diferentes de los cuerpos de Lewys.

Otra característica histopatológica de la EP es la **neuroinflamación**. Desde hace mucho tiempo se conoce la existencia de una respuesta cerebral inflamatoria activa, mediada principalmente por los astrocitos y microglía residentes, pero en la EP algo se pasó por alto. Tanto la gliosis reactiva resultante de la activación de los astrocitos como la microgliosis resultante de la activación de la microglía producen áreas neurodegenerativas. Aún no se ha podido establecer si el desequilibrio entre esas reacciones es beneficioso o dañino para la enfermedad.

## Patogénesis

Los nuevos descubrimientos en la patogénesis han mostrado que las vías moleculares que se presume son importantes en la EP familiar y esporádica son muy importantes. Se han identificado los genes que se asocian con la EP en redes intracelulares comunes.

También parece que están implicados el deterioro de los procesos celulares que intervienen en la regulación de la homeostasis proteica (anomalías en la agregación proteica, proteínas intracelulares y tráfico de membranas y, eliminación de proteínas por la ubiquitina-proteasoma y el sistema de autofagia lisosómico).

La genética también ha sugerido un papel de las aberraciones de la estructura y función sinápticas, así como se ha confirmado la importancia de la disfunción mitocondrial. Ya se ha mencionado antes la clasificación de Braak, que propone que el proceso patológico se propaga con un patrón estereotipado, desde una región cerebral susceptible, a la siguiente. Braak y col., plantearon la hipótesis que este proceso se inicia periféricamente, posiblemente alcanzando el SNC por vía nasal o gástrica, y se propaga entre las neuronas a través de las sinapsis.

Se cree que la patología de la EP está mediada por la transmisión de  $\alpha$ -sinucleína similar prión entre neuronas. Hay muchos estudios en ejecución sobre otras hipótesis, entre ellas la importancia de la neuroinflamación, los canales de calcio, los uratos y la genética.

## Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la EP se basa en la presencia de síntomas motores parkinsonianos:

- bradicinesia
- rigidez
- temblor en reposo

La **inestabilidad postural** es típicamente una característica de la enfermedad más avanzada.

En el Reino Unido se utilizan los criterios *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*, para la clínica y la investigación clínica, cuya sensibilidad alcanza el 90%.

Aunque el estándar de oro para el diagnóstico es la evaluación neuropatológica, en general no hay criterios de diagnóstico histopatológico estándar aceptados. En general, el diagnóstico depende de la pérdida neuronal en la pcSN moderada a severa y de la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas que sobreviven en la pcSN; no hay evidencia histopatológica de otras enfermedades productoras de parkinsonismo.

Un grupo de trabajo de la Internacional *Parkinson and Movement Disorder Society* ha definido criterios de diagnóstico, y estableció que cualquier criterio nuevo deberá contemplar las manifestaciones no motoras, la ausencia de patología de Lewy o, en ciertos casos, la presencia de patología alternativa, y los nuevos conocimientos genéticos de la enfermedad.

Se están investigando estrategias para desarrollar **biomarcadores** diagnósticos para la EP, especialmente que permitan el diagnóstico precoz, incluso antes de la aparición de los síntomas motores.

Aún no hay disponibles fármacos que puedan desacelerar o detener el proceso neurodegenerativo de la EP, pero se considera que los medicamentos modificadores de la enfermedad serán más efectivos si los pacientes pueden ser diagnosticados y tratados durante el período prodrómico premotor. Los posibles **marcadores clínicos** incluyen el deterioro olfatorio medido por los métodos estándar.

Los **marcadores de imagen** posibles son la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), que son métodos para medir la reducción de las terminales nerviosas dopaminérgicas en la pcSN, en su proyección al cuerpo estriado. Estas tecnologías por imagen pueden ayudar a diferenciar la EP con síntomas motores sin pérdida de neuronas en la pcSN (por ej., temblor esencial). Sin embargo, la capacidad de estos marcadores de imagen para hacer el diagnóstico diferencial fue cuestionada después de resultados inesperados de ensayos clínicos.

Los enfoques de imágenes de dopamina solas no son suficientes para diagnosticar la EP porque no distinguen confiablemente a la EP de otros síndromes parkinsonianos asociados a la degeneración nigral, como el parkinsonismo atípico.

La **resonancia magnética** (RM) estándar tiene poca utilidad diagnóstica, pero se están explorando la RM de campo alto y ultra alto (7 Tesla) combinada con técnicas avanzadas, como imágenes de tensor de difusión.

Los **marcadores patológicos** propuestos también se están estudiando en el sistema nervioso periférico y gran parte de la investigación ha estado enfocada en el sistema nervioso entérico. A pesar de las esperanzas en estos estudios, se ha comprobado que la deposición colónica de  $\alpha$ -sinucleína no es una prueba diagnóstica útil para la EP. En la piel se ha identificado sinucleína  $\alpha$  fosforilada en las fibras nerviosas somáticas y autonómicas.

Las **biopsias** de pacientes con síntomas de EP sugieren que este enfoque podría ayudar a evaluar a los individuos en las etapas prodrómicas. Como biomarcadores bioquímicos potenciales al inicio de la EP también se está estudiando la concentración de  $\alpha$ -sinucleína, DJ-1, tau y  $\beta$ -amiloide1\_42, así como la actividad de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa en el líquido cefalorraquídeo.

Otras investigaciones están dirigidas al estudio de las moléculas de bajo peso molecular, como la sangre y el ácido úrico y los biomarcadores en la saliva o la orina, pero todavía no hay resultados definitivos. Es poco probable que un solo marcador en uno de estos fluidos biológicos sea suficiente para el diagnóstico precoz, pero algunos podrían ser útiles para las personas con familiares con una forma monogénica conocida de la EP, en quienes las pruebas genéticas pueden ayudar a hacer el diagnóstico.

Sin embargo, la mayoría de las causas monogénicas de la EP son de penetración incompleta, por lo que las pruebas genéticas positivas en un individuo asintomático no brindan un diagnóstico definitivo. A medida que los estudios genéticos se tornen más baratos, las firmas genéticas probablemente serán exploradas como biomarcadores genéticos de la EP.

Es posible que un solo marcador sea insuficiente para el diagnóstico precoz de una enfermedad tan compleja. En cambio, podría requerirse una combinación de imágenes con biomarcadores bioquímicos y genéticos.

## **Tratamiento**

### **> *Neuroprotección y modificación de la enfermedad.***

Los tratamientos disponibles solo son **sintomáticos**. Un objetivo importante de la investigación es el desarrollo de medicamentos modificadores de la enfermedad. Los autores expresan que sería ingenuo esperar que un solo medicamento retarde o detenga el proceso neurodegenerativo subyacente. Las causas de la EP son heterogéneas, con múltiples procesos celulares que intervienen en forma variable en el proceso neurodegenerativo.

Así, una estrategia más efectiva podría ser actuar sobre las vías moleculares disfuncionales seleccionadas, en pacientes específicos, a través de varios fármacos. Los objetivos farmacológicos potenciales para modificar la enfermedad incluyen la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, la actividad de los canales de calcio, la actividad de la LRRK2 cinasa, así como la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína, su agregación y la transmisión de célula a célula (incluida las técnicas de inmunoterapia).

Las **intervenciones quirúrgicas** potenciales incluyen la terapia génica dirigida, los trasplantes de células y la estimulación cerebral profunda de los núcleos subtalámicos.

### > ***Iniciación de la terapia sintomática***

*El tratamiento debe iniciarse cuando los síntomas causan discapacidad o incomodidad, con el fin de mejorar la función y la calidad de vida*

El pilar del tratamiento de los síntomas motores siguen siendo los medicamentos que mejoran las concentraciones de dopamina intracerebral o estimulan los receptores de dopamina, y son la levodopa, los agonistas de la dopamina, los inhibidores de la monoamina oxidasa tipo B y, menos frecuentemente, la amantadina. Dado que ninguno de ellos ha demostrado ser neuroprotector o modificador de la enfermedad, no es necesario iniciar la terapia en el momento del diagnóstico. Sin embargo, hay poca justificación para retrasarlo.

El tratamiento debe iniciarse cuando los síntomas causan discapacidad o incomodidad, con el fin de mejorar la función y la calidad de vida. La bradicinesia y la rigidez responden bien al tratamiento dopaminérgico precoz, con inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B, pero, en el mejor de los casos, solo son moderadamente beneficiosos. Los agonistas de la dopamina o la levodopa son necesarios para los síntomas más graves y la discapacidad progresiva

En contraste con la bradicinesia y la rigidez, el temblor es inconsistentemente sensible al tratamiento de reemplazo con dopamina, especialmente con las dosis más bajas. Los medicamentos **anticolinérgicos**, como el trihexifenidilo o la clozapina, pueden ser efectivos para el temblor.

Al decidir el tratamiento hay que considerar las reacciones adversas de los medicamentos. Los agonistas de la dopamina y la levodopa se asocian con náuseas, somnolencia diurna y edema, pero los mismos tienden a ser más frecuentes con los agonistas de la dopamina.

Los **trastornos del control de los impulsos**, incluyendo la ludopatía, la hipersexualidad, los atracones de comida y los gastos compulsivos, ocurren mucho más a menudo con los **agonistas de la dopamina**. Por lo tanto, éstos deben **evitarse** en pacientes con antecedentes de adicción, trastorno obsesivo-compulsivo o personalidad impulsiva. Debido a que estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar trastornos del control de los impulsos, los agonistas de la dopamina también se asocian con mayor frecuencia a alucinaciones, por lo que no conviene prescribirlos en pacientes de edad avanzada, en especial aquellos con deterioro cognitivo.

El mayor beneficio sintomático lo proporciona la **levodopa**, pero a largo plazo puede traer complicaciones motoras (discinesia y fluctuaciones motoras). Para retrasar la aparición de estas complicaciones, en vez de comenzar la terapia con levodopa se recomienda usar un inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B o un agonista de la dopamina. Sin embargo, un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta no ha sido confirmado un beneficio a largo plazo de esta modalidad terapéutica, aunque también aparecieron dudas respecto de la metodología de dicho ensayo.

### > *Manejo de las complicaciones de la terapia a largo plazo*

Las complicaciones del tratamiento dopaminérgico a largo plazo son características de la EP avanzada, y son: las fluctuaciones motoras y no motoras, la discinesia y la psicosis, que pueden limitar la función y reducir la calidad de vida.

Las estrategias farmacológicas para reducir las amplias fluctuaciones en las concentraciones de dopamina incluyen los agonistas de la dopamina, los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B o los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa. Se están desarrollando formulaciones de levodopa de larga duración que mantienen estables las concentraciones de dopamina.

Ha sido aprobada una nueva formulación de carbidopa-levodopa oral de liberación prolongada, IPX066. Un enfoque alternativo para lograr concentraciones plasmáticas constantes de levodopa es la administración directa de un gel de levodopa-carbidopa, introducido en el duodeno a través de una gastrostomía endogástrica percutánea. La infusión del potente agonista de la dopamina, la apomorfina, también puede tener un efecto importante en las fluctuaciones motoras severas.

Para las complicaciones motoras pueden ser útiles los **tratamientos no dopaminérgicos**. Por ejemplo, la amantadina y la clozapina tienen efectos en múltiples sistemas de neurotransmisores y pueden ser efectivos en el tratamiento de la discinesia. Para las complicaciones motoras se están probando medicamentos con propiedades

serotoninérgicas o nicotínicas y otros que inhiben la señalización glutamatérgica o los receptores A2A de adenosina.

El tratamiento más eficaz para la **psicosis** en la EP es la clozapina, pero es necesario monitorear regularmente el estado hematológico porque puede asociarse con una agranulocitosis potencialmente mortal, una reacción farmacológica adversa idiosincrásica. Sin embargo, con el seguimiento hematológico adecuado, la aparición de agranulocitosis es muy rara, con un riesgo muy bajo (0,38%). La quetiapina es menos efectiva, pero no requiere el monitoreo hematológico.

Otros neurolépticos deben **evitarse** porque suelen empeorar el parkinsonismo. Los inhibidores de la colinesterasa, como la rivastigmina, podrían reducir las alucinaciones visuales y los delirios en pacientes con EP y demencia. Se ha demostrado que los agonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina, como la pimavanserina, reducen los síntomas psicóticos sin empeoramiento de la función motora y está siendo considerada para su aprobación por la FDA para el tratamiento de la psicosis parkinsoniana. A diferencia de la clozapina, no hay mucha preocupación sobre la seguridad de la pimavanserina, y no se requiere el monitoreo hemtaológico.

### > **Tratamiento de las manifestaciones no motoras**

A diferencia de la mayoría de las manifestaciones motoras, los síntomas no motores suelen tener opciones terapéuticas o respuestas al tratamiento limitadas. Sin embargo, existen diversos tratamientos que en algunos pacientes pueden controlar o mejorar la discapacidad provocada por los síntomas no motores (síntomas psiquiátricos, trastornos del sueño, disfunción autonómica, fatiga).

La **depresión** asociada a la EP es típicamente tratada con antidepresivos. La evidencia apoya la eficacia de los antidepresivos tricíclicos, específicamente la desipramina y la nortriptilina. En la práctica, los antidepresivos más utilizados para la depresión en la EP son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina pero no hay evidencia que apoye el uso de alguno en especial.

También se ha demostrado la eficacia de una formulación de liberación prolongada de **venlafaxina**, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, y el agonista de la dopamina pramipexol.

El tratamiento **electroconvulsivo y la estimulación magnética repetitiva transcraneana** son Intervenciones no farmacológicas utilizadas para tratar la depresión en pacientes sin EP, pero no hay estudios que avalen su uso en la EP.

## Tratamiento farmacológico de los síntomas motores y las complicaciones

Levodopa	Síntomas motores		Complicaciones, otras	
	Monoterapia	Adyuvante de levodopa	fluctuaciones	Discinesia**
Levodopacarbidoa	+	..	+	-
Levodopa-benserazida	+	..	.	-
<b>Agonistas de la dopamina (no ergot)</b>				
Apomorfina	-	+	+	-
Piribedil	+	+	+	-
Pramipexol	+	+	+	-
Repirinol	+	+	+	-
Rotigotina	+	+	+	-
<b>Agonistas de la dopamina (ergot)</b>				
Bromocriptina	+	+	+	-
Cabergolina	+	+	+	-
<b>Inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B</b>				
Rasagilina	+	+	+	-
Selegilina	+	-#	-#	-
<b>Inhibidores de la cateco-O-metilaminotransferasa</b>				
Entacarpona	..	+	+	-
Talcapona	..	+	+	-
<b>Otros</b>				
Amantadina	+	+	-	+
Anticolinérgicos	+*	+*	-	
Clozapina	+*	+*	-	+

+ indica eficacia o probable - Indica evidencia no eficiente o insuficiente. .. indica que no es aplicable. \*\* Respuestas a la discinesia en dosis pico (la discinesia difásica podría responder a los fármacos utilizados para la motricidad fluctuaciones motoras, particularmente agonistas de la dopamina). \* Tratamiento del temblor. -# Hay evidencia insuficiente pero, en la práctica, la selegilina se usa y puede ser efectiva.

### > Manejo de la enfermedad en la etapa tardía

En general, los síntomas motores y no motores de la etapa tardía de la EP **responde muy poco a la levodopa**. Las anormalidades en los neurotransmisores no dopaminérgicos, incluyendo acetilcolina, glutamato, norepinefrina y serotonina, contribuyen a los síntomas de la EP. La expresión de esos síntomas resistentes a la levodopa probablemente refleje la alteración de otros sistemas de neurotransmisores.

En particular, la reducción de la acetilcolina por degeneración de las estructuras colinérgicas podría asociarse a la demencia, así como a los trastornos de la marcha y las caídas que suceden en pacientes con EP avanzada. En consecuencia, el inhibidor de la colinesterasa rivastigmina es eficaz para el tratamiento de la demencia en la EP. Los estudios con donepecilo, otro inhibidor de la colinesterasa, dan resultados variables.



Las recomendaciones de un pequeño ensayo de donepecilo para el tratamiento de las caídas apoyan la hipótesis de que el aumento del tono colinérgico podría mejorar la estabilidad postural. Se están investigando los efectos de la rivastigmina en la marcha, el equilibrio y las caídas.

### > **Tratamiento quirúrgico**

*El momento para el tratamiento quirúrgico es, aproximadamente, unos 10 a 13 años promedio después del diagnóstico de la enfermedad*

La estimulación cerebral profunda es un tratamiento ya establecido para los síntomas motores de la EP. Varios ensayos clínicos han demostrado que la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o del globo pálido interno es efectivo en la EP moderada a severa. La estimulación talámica profunda también es una opción para el tratamiento del temblor. El tratamiento quirúrgico es una opción cuando las manifestaciones motoras parkinsonianas siguen respondiendo a la levodopa pero las fluctuaciones motoras y la discinesia se vuelven incapacitantes.

Las características no motoras, incluyendo las fluctuaciones no motoras, los síntomas relacionados con el sueño y las anomalías del comportamiento pueden mejorar con la estimulación cerebral profunda, aunque se necesitan más estudios para establecer las contribuciones de la estimulación versus el efecto de la mejoría de la función motora y la reducción de los fármacos dopaminérgicos que acompañan a la estimulación cerebral profunda.

El momento para el tratamiento quirúrgico es, aproximadamente, unos 10 a 13 años promedio después del diagnóstico de la enfermedad.

Un ensayo aleatorizado multicéntrico (EARLYSTIMJ) demostró que la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico al comienzo de la enfermedad (duración media de la enfermedad 7,5 años, con fluctuaciones motoras <3 años) mejora la calidad de vida y varios resultados secundarios más que el mejor tratamiento médico. Los resultados de este ensayo probablemente cambiarán la práctica habitual de retrasar las intervenciones quirúrgicas hasta modificadores de la enfermedad, con la esperanza de que, para ser efectivos, puedan combinarse y posiblemente personalizarse.

### **Tratamiento farmacológico de los síntomas no motores**

	<b>Clase de fármaco</b>	<b>Nombre del fármaco</b>
<b>Deterioro cognitivo</b>		
Demencia	Inhibidor de la	Rivastigmina

## acetilcolinesterasa

**Síntomas psiquiátricos**

Depresión	Agonistas de la dopamina Inhibidores recaptación serotonina Inhibidores recaptación serotonina y norepinefrina Antidepresivos tricíclicos	Pramipexol Citalopram, escitalopram, fluoxetina, setralina Venlafaxina de liberación extendida Desipramina Nortriptilina
Psicosis	Antipsicóticos atípicos Inhibidor de la acetilcolinesterasa	Clozapina, quetiapina, rivastigmina
<b>Trastornos del sueño</b>		
Trastorno del comportamiento del movimiento rápido de los ojos	Benzodiacepina Hormona	Clonazepam Melatonina
<b>Disfunción autonómica</b>		
Constipación	Laxantes osmóticos Activador canales de cloro	Polietilenglicol Lubriprostone
Motilidad gastrointestinal	Antagonista de la dopamina periférica Antagonista de la dopamina periférica	Domperidona Domperidona
Hipotensión ortostática	Mineralocorticoides Vasopresores Antagonistas de la acetilcolinesterasa Prodroga de norepinefrina	Fludrocortisona Midodrina Piridostigmina Droxidopa
Sialorrea	Anticolinérgicos Neurotoxina	Atropínicos, glicopirrolato Toxina botulínica A y B
<b>otros</b>		
Fatiga	Estimulantes	Metilfenidato, modafinil

**Conclusión**

- La EP es compleja en su expresión clínica y tratamiento. Lo aprendido de la epidemiología, la histopatología y la genética ha impulsado las investigaciones de la EP.
- Se espera que la investigación de las vías moleculares y celulares implicadas en el proceso neurodegenerativo rindan biomarcadores útiles para el diagnóstico prodrómico precoz, aunque es probable que un solo biomarcador sea insuficiente.
- Nuevas investigaciones están abocadas al desarrollo de fármacos clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harb Perspect Med 2011; 1: a008862.

*Resumen y comentario objetivo: Dra. Marta Papponetti*

**Referencias bibliográficas**

1 Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early más tarde en el curso de la enfermedad.

2 Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745–52.

3 Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 409–15.

4 Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40: 1529–34.

5 Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80: 276–81.

6 Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406.

7 Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2014; 29: 195–202.

8 Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 617–26.

9 American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd edn. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

10 Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 85–95.

11 Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296–300.

12 Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* 2013; 14: 744–48.

- 13 Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 443–53.
- 14 Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72: 893–901.
- 15 Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012; 27: 608–16.
- 16 Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190–99.
- 17 Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837–44
- 18 Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 435–42.
- 19 Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384–86.
- 20 Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2014; 10: e47–e92.
- 21 Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 473–90.
- 22 Strickland D, Bertoni JM. Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Mov Disord* 2004; 19: 318–23.
- 23 Bauso DJ, Tartari JP, Stefani CV, Rojas JI, Giunta DH, Cristiano E. Incidence and prevalence of Parkinson's disease in Buenos Aires City, Argentina. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1108–13.
- 24 Okubadejo NU, Bower JH, Rocca WA, Maraganore DM. Parkinson's disease in Africa: a systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Mov Disord* 2006; 21: 2150–56.
- 25 Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 2009; 19: 281–93.

- 26 Benamer HTS, de Silva R, Siddiqui KA, Grosset DG. Parkinson's disease in Arabs: a systematic review. *Mov Disord* 2008; 23: 1205–10.
- 27 Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015–22.
- 28 De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525–35
- 29 Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* 2009; 72: 432–38.
- 30 Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583–90.
- 31 Ritz B, Lee PC, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology* 2014; 83: 1396–402.
- 32 Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med* 2010; 4: 701–12.
- 33 Mortimer JA, Borenstein AR, Nelson LM. Associations of welding and manganese exposure with Parkinson disease: review and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79: 1174–80.
- 34 Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, et al. Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology* 2012; 79: 1615–21.
- 35 Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, et al. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. *Ann Neurol* 2012; 71: 776–84.
- 36 Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045–47.
- 37 Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 1161–218.
- 38 Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol* 2012; 11: 986–98.
- 39 Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1651–61.

- 40 Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014; 46: 989–93.
- 41 Lee P-C, Bordelon Y, Bronstein J, Ritz B. Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology* 2012; 79: 2061–66.
- 42 Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Coffee, ADORA2A, and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011; 18: 756–65.
- 43 Hamza TH, Chen H, Hill-Burns EM, et al. Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene GRIN2A as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *Plos Genet* 2011; 7: e1002237.
- 44 Goldman SM, Kamel F, Ross GW, et al. Head injury, alpha-synuclein Rep1, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2012; 71: 40–48.
- 45 Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1150–57.
- 46 Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419–31.
- 47 Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a009258.
- 48 Masters CL, Kril JJ, Halliday GM, et al. Overview and recent advances in neuropathology. Part 2: Neurodegeneration. *Pathology* 2011; 43: 93–102.
- 49 Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839–40.
- 50 Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2012; 9: 13–24.
- 51 Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999; 52: 1269–71.
- 52 Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 354–62.

- 53 Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689–702.
- 54 Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 703–13.
- 55 Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.
- 56 Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2947–57.
- 57 Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010; 133: 1755–62.
- 58 Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012; 72: 587–98.
- 59 Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/ categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 399–407.
- 60 Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 409–15.
- 61 Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 644–54.
- 62 Kovacs GG, Wagner U, Dumont B, et al. An antibody with high reactivity for disease-associated  $\alpha$ -synuclein reveals extensive brain pathology. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 37–50.
- 63 Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of  $\alpha$ -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 131–43.
- 64 Cremades N, Cohen SIA, Deas E, et al. Direct observation of the interconversion of normal and toxic forms of  $\alpha$ -synuclein. *Cell* 2012; 149: 1048–59.

- 65 Kalia LV, Kalia SK, McLean PJ, Lozano AM, Lang AE.  $\alpha$ -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 73: 155–69.
- 66 Compta Y, Parkkinen L, O’Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson’s disease dementia: which is more important? *Brain* 2011; 134: 1493–505.
- 67 Irwin DJ, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Parkinson’s disease dementia: convergence of  $\alpha$ -synuclein, tau and amyloid- $\beta$  pathologies. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 626–36.
- 68 Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, et al. Parkinson disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol* 2013; 70: 571–79.
- 69 Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2012; 27: 831–42.
- 70 Kalia LV, Lang AE, Hazrati LN, et al. Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson’s disease. *JAMA Neurol* 2015; 72: 100–05.
- 71 Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson’s disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 510–18.
- 72 Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: S207–09.
- 73 Devine MJ, Gwinn K, Singleton A, Hardy J. Parkinson’s disease and alpha-synuclein expression. *Mov Disord* 2011; 26: 2160–68.
- 74 Cookson MR. Cellular effects of LRRK2 mutations. *Biochem Soc Trans* 2012; 40: 1070–73.
- 75 Dzamko N, Halliday GM. An emerging role for LRRK2 in the immune system. *Biochem Soc Trans* 2012; 40: 1134–39.
- 76 Lee S, Imai Y, Gehrke S, Liu S, Lu B. The synaptic function of LRRK2. *Biochem Soc Trans* 2012; 40: 1047–51.
- 77 Sanna G, Del Giudice MG, Crosio C, Iaccarino C. LRRK2 and vesicle trafficking. *Biochem Soc Trans* 2012; 40: 1117–22.
- 78 Martin I, Kim JW, Lee BD, et al. Ribosomal protein s15 phosphorylation mediates LRRK2 neurodegeneration in Parkinson’s disease. *Cell* 2014; 157: 472–85.



- 79 Paisán-Ruíz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44: 595–600.
- 80 Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 583–90.
- 81 Aasly JO, Vilariño-Güell C, Dachsel JC, et al. Novel pathogenic LRRK2 p.Asn1437His substitution in familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2156–63.
- 82 Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2006; 354: 424–25.
- 83 Lesage S, Dürr A, Tazir M, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 2006; 354: 422–23.
- 84 Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 168–75.
- 85 Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 162–67.
- 86 Chartier-Harlin M-C, Dachsel JC, Vilariño-Güell C, et al. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 398–406.
- 87 Vilariño-Güell C, Rajput A, Milnerwood AJ, et al. DNAJC13 mutations in Parkinson disease. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 1794–801.
- 88 Funayama M, Ohe K, Amo T, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 274–82.
- 89 Bonifacino JS, Hurley JH. Retromer. *Curr Opin Cell Biol* 2008; 20: 427–36.
- 90 Tucci A, Charlesworth G, Sheerin U-M, Plagnol V, Wood NW, Hardy J. Study of the genetic variability in a Parkinson's Disease gene: EIF4G1. *Neurosci Lett* 2012; 518: 19–22.
- 91 Schulte EC, Mollenhauer B, Zimprich A, et al. Variants in eukaryotic translation initiation factor 4G1 in sporadic Parkinson's disease. *Neurogenetics* 2012; 13: 281–85.
- 92 Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5: 355–63.

- 93 Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342: 1560–67.
- 94 Periquet M, Latouche M, Lohmann E, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 2003; 126: 1271–78.
- 95 Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013; 28: 14–23.
- 96 Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurol* 2007; 6: 652–62.
- 97 Mccoy MK, Cookson MR. Mitochondrial quality control and dynamics in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16: 869–82.
- 98 Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 407–15.
- 99 Krebs CE, Karkheiran S, Powell JC, et al. The Sac1 domain of SYNJ1 identified mutated in a family with early-onset progressive parkinsonism with generalized seizures. *Hum Mutat* 2013; 34: 1200–07.
- 100 Quadri M, Fang M, Picillo M, et al. Mutation in the SYNJ1 gene associated with autosomal recessive, early-onset parkinsonism. *Hum Mutat* 2013; 34: 1208–15.
- 101 Wilson GR, Sim JC, McLean C, et al. Mutations in RAB39B cause X-linked intellectual disability and early-onset Parkinson disease with  $\alpha$ -synuclein pathology. *Am J Hum Genet* 2014; 95: 729–35.
- 102 Butcher NJ, Kiehl T-R, Hazrati L-N, et al. Association between earlyonset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1359–66.
- 103 Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 445–54.
- 104 Bezard E, Przedborski S. A tale on animal models of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 993–1002.

- 105 Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33: 599–614.
- 106 Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008; 14: 504–06.
- 107 Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Olanow CW, Freeman TB. Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report. *Mov Disord* 2008; 23: 2303–06.
- 108 Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008; 14: 501–03.
- 109 Visanji NP, Brooks PL, Hazrati L-N, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 2.
- 110 Luk KC, Kehm VM, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VMY. Intracerebral inoculation of pathological alpha-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative alpha-synucleinopathy in mice. *J Exp Med* 2012; 209: 975–86.
- 111 Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science* 2012; 338: 949–53.
- 112 Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al. Prion-like spreading of pathological  $\alpha$ -synuclein in brain. *Brain* 2013; 136: 1128–38.
- 113 Sacino AN, Brooks M, McGarvey NH, et al. Induction of CNS alpha-synuclein pathology by fibrillar and non-amyloidogenic recombinant alpha-synuclein. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 38.
- 114 Recasens A, Dehay B, Bové J, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger  $\alpha$ -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol* 2014; 75: 351–62.
- 115 Surmeier DJ, Schumacker PT. Calcium, bioenergetics, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *J Biol Chem* 2012; 288: 10736–41.
- 116 Chen X, Wu G, Schwarzschild MA. Urate in Parkinson's disease: more than a biomarker? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 367–75.

- 117 Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's—divergent causes, convergent mechanisms. *Science* 2004; 304: 1120–22.
- 118 Sian-Hülsmann J, Mandel S, Youdim MBH, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011; 118: 939–57.
- 119 Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–99.
- 120 Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33–39.
- 121 Berg D, Lang AE, Postuma RB, et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol* 2013; 12: 514–24.
- 122 Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 454–62.
- 123 Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000; 284: 1931–38.
- 124 Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al, and the Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–508.
- 125 Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 1480–90.
- 126 Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al, and the REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101.
- 127 Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 614–28.
- 128 Marek K, Seibyl J, Eberly S, et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology* 2014; 82: 1791–97.
- 129 Kraemmer J, Kovacs GG, Perju-Dumbrava L, Pirker S, Traub-Weidinger T, Pirker W. Correlation of striatal dopamine transporter imaging with post mortem substantia nigra cell counts. *Mov Disord* 2014; 29: 1767–73.

130 Salzone M, Labate A, Quattrone A. Cardiac denervation precedes nigrostriatal damage in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2012; 27: 1068–69.

131 Iranzo A, Gelpi E, Tolosa E, et al. Neuropathology of prodromal Lewy body disease. *Mov Disord* 2014; 29: 410–15.

132 Lehericy S, Sharman MA, Santos CLD, Paquin R, Gallea C. Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 822–30.

133 Cochrane CJ, Ebmeier KP. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 80: 857–64.

134 Lehericy S, Bardinet E, Poupon C, Vidailhet M, François C. 7 tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1574–81.

135 Visanji NP, Marras C, Hazrati L-N, Liu LWC, Lang AE. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric  $\alpha$ -synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord* 2014; 29: 444–50.

136 Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012; 27: 716–19.

137 Böttner M, Zorenkov D, Hellwig I, et al. Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system. *Neurobiol Dis* 2012; 48: 474–80.

138 Gold A, Turkalp ZT, Munoz DG. Enteric alpha-synuclein expression is increased in Parkinson's disease but not Alzheimer's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 237–41.

139 Visanji NP, Marras C, Kern DS, et al. Colonic mucosal  $\alpha$ -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease. *Neurology* 2015; 84: 609–16.

140 Donadio V, Incensi A, Leta V, et al. Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology* 2014; 82: 1362–69.

141 Hong Z, Shi M, Chung KA, et al. DJ-1 and  $\alpha$ -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133: 713–26.

142 Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 131–40.

- 143 Eller M, Williams DR. Biological fluid biomarkers in neurodegenerative parkinsonism. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 561–70.
- 144 Stewart T, Sui Y-T, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Cheek cell–derived  $\alpha$ -synuclein and DJ-1 do not differentiate Parkinson's disease from control. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 418–20.
- 145 Bogdanov M, Matson WR, Wang L, et al. Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 389–96.
- 146 Shi M, Bradner J, Hancock AM, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Ann Neurol* 2011; 69: 570–80.
- 147 Aldakheel A, Kalia LV, Lang AE. Pathogenesis-targeted, diseasemodifying therapies in Parkinson disease. *Neurother* 2014; 11: 6–23.
- 148 Tran HT, Chung CH-Y, Iba M, et al.  $\alpha$ -Synuclein immunotherapy blocks uptake and templated propagation of misfolded  $\alpha$ -synuclein and neurodegeneration. *Cell Rep* 2014; 7: 2054–65.
- 149 Coune PG, Schneider BL, Aebischer P. Parkinson's disease: gene therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a009431.
- 150 Kordower JH, Bjorklund A. Trophic factor gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 96–109.
- 151 Bjorklund A, Kordower JH. Cell therapy for Parkinson's disease: what next? *Mov Disord* 2013; 28: 110–15. 152 Lindvall O. Developing dopaminergic cell therapy for Parkinson's disease—give up or move forward? *Mov Disord* 2013; 28: 268–73.
- 153 Charles D, Konrad PE, Neimat JS, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 731–37
- 154 Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S2–41.
- 155 Connolly B, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670–83.
- 156 PD MED Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for

- Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1196–205.
- 157 Lang AE, Marras C. Initiating dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Lancet* 2014; 384: 1164–66.
- 158 Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 346–56.
- 159 Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 141–49.
- 160 Kalia LV, Brotchie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials. *Mov Disord* 2013; 28: 131–44.
- 161 Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 3): 3–7.
- 162 Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1899–907.
- 163 Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 533–40.
- 164 Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S42–80.
- 165 Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1229–36.
- 166 Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573–80.

167 Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2496–503.

Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509–18.

169 Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 1263–69.

170 Henderson EJ, Lord SR, Close JC, Lawrence AD, Whone A, Ben-Shlomo Y. The respond trial—rivastigmine to stabilise gait in Parkinson's disease a phase II, randomised, double blind, placebo controlled trial to evaluate the effect of rivastigmine on gait in patients with Parkinson's disease who have fallen. *BMC Neurol* 2013; 13: 188.

171 Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 374–80.

172 Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 429–42.

173 Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–22.

