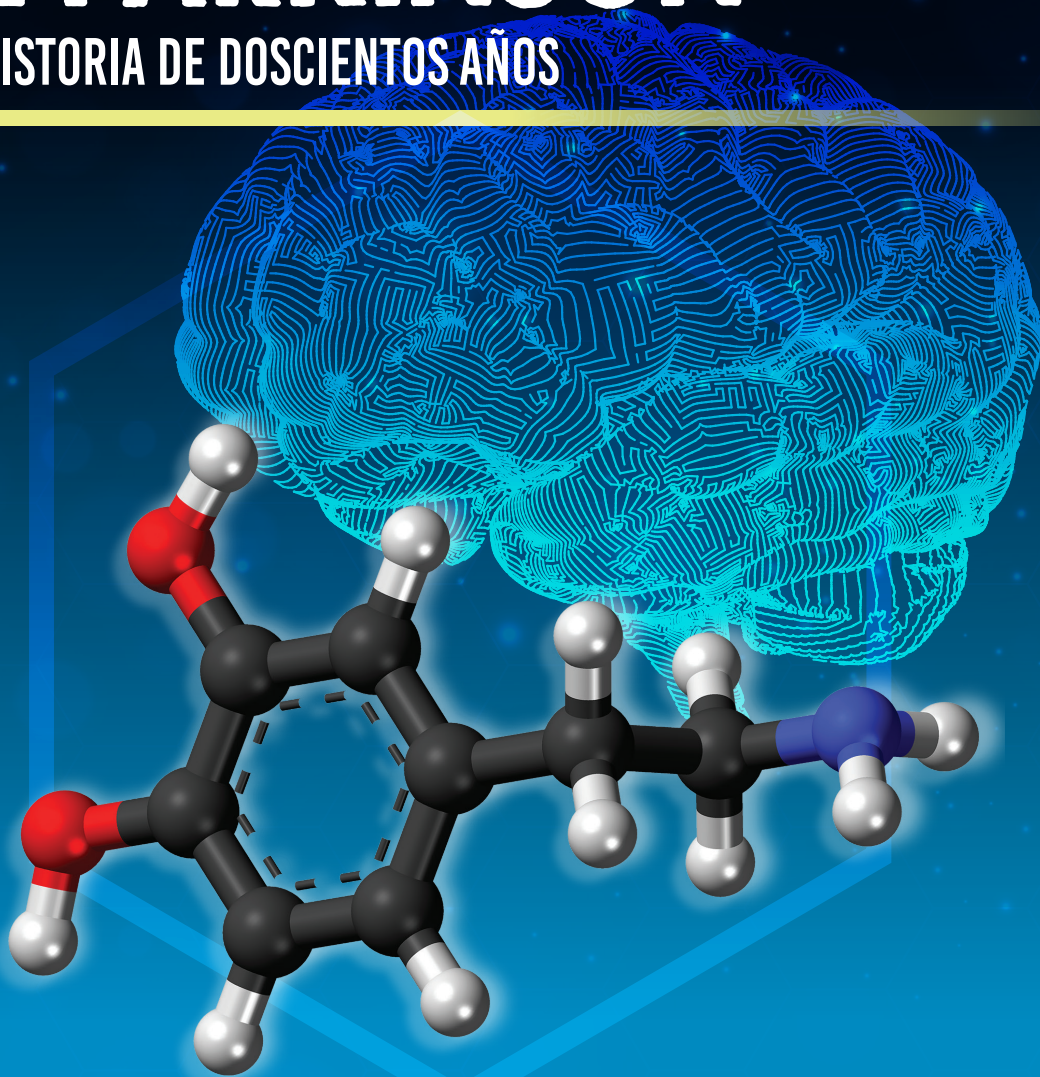


ENFERMEDAD DE PARKINSON

UNA HISTORIA DE DOSCIENTOS AÑOS



FONDO
EDITORIAL
COMUNICACIONAL

Carlos Cosentino

ENFERMEDAD DE PARKINSON

**Una historia de
doscientos años**

ENFERMEDAD DE PARKINSON

**Una historia de
doscientos años**

Carlos Cosentino

Médico neurólogo,
departamento de Enfermedades Neurodegenerativas,
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas,
Lima, Perú

Profesor asociado,
Facultad de Medicina San Fernando,
Universidad Nacional Mayor de San Marcos,
Lima, Perú



Enfermedad de Parkinson una historia de 200 años

Autor

Carlos Cosentino-Esquerre

Editado por:

Fondo Editorial Comunicacional

Colegio Médico del Perú

Malecon de la Reserva 791

Miraflores. Lima, Perú

Telef. 213-1400



1.ª edición

Octubre de 2022

HECHO EL DEPÓSITO LEGAL EN
LA BIBLIOTECA NACIONAL DEL PERÚ N.º 2022-10235.

Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra protegida por los derechos de propiedad intelectual, o su uso en cualquier forma, o por cualquier medio, ya sea electrónico o mecánico, incluidos fotocopiado, grabación, transmisión o cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información, sin el permiso por escrito de los propietarios del copyright.

Asesoría editorial

REP S.A.C.

Miguel de Cervantes 485-502, San Isidro



Médico editor

Jorge Candiotti Vera

jcandiotti@revistaspecializadas.com

999-658531

Impresión

Octubre de 2022

Talleres gráficos de REP S.A.C.

Emilio Althaus 355, Lima 14, Perú

999-658531

COMITÉ EJECUTIVO NACIONAL PERÍODO 2022-2024



- Decano
 - Vicedecano
 - Secretaria del Interior
 - Secretario del Exterior
 - Tesorero
 - Vocales
- Accesorias
- Dr. José Raúl Urquiza Aréstegui
Dr. Alfredo Alonso Celis López
Dra. Wilda Cecilia Silva Rojas
Dr. Víctor Leonel Llacsa Saravia
Dr. Wilder Alberto Díaz Correa
Dr. Herminio Renán Hernández Díaz
Dra. Amelia Cerrate Ángeles
Dr. César Augusto Portella Díaz
Dr. Leslie Marcial Soto Arquiñigo
Dra. Celia Betzabet Moisés Alfaro
Dra. Milagros Dalila Sánchez Torrejón

DECANOS DE LOS CONSEJOS REGIONALES DEL COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ

- Decana Regional I - Trujillo
 - Decano Regional II - Iquitos
 - Decano Regional III - Lima
 - Decana Regional IV - Huancayo
 - Decano Regional V - Arequipa
 - Decana Regional VI - Cusco
 - Decano Regional VII - Piura
 - Decano Regional VIII - Chiclayo
 - Decano Regional IX - Ica
 - Decano Regional X - Huánuco
 - Decano Regional XI - Huaraz
 - Decano Regional XII - Tacna
 - Decano Regional XIII - Pucallpa
 - Decano Regional XIV - Puno
 - Decano Regional XV - San Martín
 - Decano Regional XVI - Ayacucho
 - Decana Regional XVII - Cajamarca
 - Decano Regional XVIII - Callao
 - Decano Regional XIX - Chimbote
 - Decano Regional XX - Pasco
 - Decano Regional XXI - Moquegua
 - Decano Regional XXII - Abancay
 - Decana Regional XXIII - Tumbes
 - Decano Regional XXIV - Huancavelica
 - Decano Regional XXV - Amazonas
 - Decano Regional XXVI - Madre de Dios
 - Decano Regional XXVII - Lima Provincias
- Dra. Elena Victoria Ríos de Edwards
Dr. Miguel Ángel Pinedo Saboya
Dr. Ildauro Aquirre Sosa
Dra. Armida Concepción Rojas Dávila de Izaguirre
Dr. Antony Gustavo Tohalino Meza
Dra. Eliana Janette Ojeda Lazo
Dr. Christian Yuri Requena Palacios
Dr. Ronald Jimy Agüero Acuña
Dr. Luis Felipe Muñante Aparcana
Dr. Andrei Alekseevich Kochubei Hurtado
Dr. Alberto Fernando Del Valle Espejo
Dr. Jorge Eliseo López Claros
Dr. Carlos Abelardo Morales Hernández
Dr. Carlos Alberto Neira Ortega
Dr. Efraín Salazar Tito
Dr. Waldo Franz López Gutiérrez
Dra. Patricia Isabel Ocampo Pilco
Dr. Luis Alberto Ortiz Pilco
Dr. Carlos Humberto Quiroz Urquiza
Dr. Manuel Alejandro Pomazongo Goyas
Dr. Giancarlo Urquiza Pereira
Dr. José Luis Osorio Ticona
Dra. Lourdes Liliana Feijóo Oyola
Dr. Lino Elmer Rodríguez Julcamanyán
Dr. Jorge Arturo La Torre y Jiménez
Dr. Elard Arturo Castor Cáceres
Dr. Juan Carlos Nicho Virú



Dr. OSCAR PAMO REYNA

Director del FEC

Médico internista del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Académico de número, Academia Nacional de Medicina

Dr. JORGE GONZÁLEZ MENDOZA

Secretario del FEC

Médico infectólogo

Moderador, Programa para la Monitorización de Enfermedades

Emergentes (ProMED) Sociedad Internacional de enfermedades Infecciosas

Dr. CIRO MAGUIÑA VARGAS

Miembro del FEC

Médico infectólogo tropicalista dermatólogo

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Académico de número, Academia Nacional de Medicina

Dr. RICARDO IVÁN ÁLVAREZ CARRASCO

Miembro del FEC

Instituto Nacional Materno Perinatal

Asociación Médica Peruana de Patología Clínica

Academia Panamericana de Historia de la Medicina

Asociación de Historia de la Medicina Peruana

Dr. ALBERTO EMILIO ZOLEZZI FRANCIS

Director del Comité Editorial de la Revista Acta Médica Peruana

Miembro del FEC

Médico gastroenterólogo

Hospital Nacional María Auxiliadora

Universidad Ricardo Palma

Dr. HORACIO VARGAS MURGA

Miembro del FEC

Médico psiquiatra

Docente Principal de la UPCH

Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi

Presentación

El Fondo Editorial Comunicacional del CMP (FEC) se complace en presentar esta importante publicación del doctor Carlos Cosentino Esquerre.

Esta valiosa obra, titulada Enfermedad de Parkinson, una historia de 200 años, cuenta con el auspicio editorial y el financiamiento del FEC y el CMP.

El presente libro permite que los médicos en general conozcan la historia de la enfermedad de Parkinson, desde sus inicios hasta la actualidad, tanto en la clínica y el diagnóstico como en la terapéutica la fisiopatología. Este es el gran aporte de este texto.

El CMP se siente satisfecho de publicar a través del FEC esta edición, ya que revela un gran esfuerzo del autor por publicarlo y, además, constituye una fuente de consulta básica sobre la historia de la enfermedad de Parkinson, para los miembros de la orden médica y los estudiantes de pregrado.

Raúl Urquiza Aréstegui
Decano nacional
Colegio Médico del Perú

Oscar Pamo Reyna
Director
Fondo Editorial Comunicacional

Aunque no resulta indispensable, se recomienda la lectura de la obra de James Parkinson, An essay on the shaking palsy o Un ensayo sobre la parálisis agitante, antes o después de completar la lectura de la presente obra.

Dicha obra puede descargarse de manera libre de alguno de los siguientes enlaces:

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Spring;14(2):223-36.

<https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.14.2.223>

Dedicatoria

*A los hombres y mujeres de ciencia,
que han permitido, permiten y permitirán
el mayor y mejor conocimiento de
la enfermedad de Parkinson*

Contenido

Prólogo	
Andrew J. Lees	13
Traducción del prólogo	15
1. Introducción	17
2. Antes de 1817	19
3. James Parkinson y su ensayo	25
4. Los aportes de Jean Martin Charcot	31
5. Inicios de la neuropatología de la enfermedad de Parkinson	37
6. La sustancia negra cobra vigencia	41
7. Cuerpos de Lewy	45
8. La pandemia de encefalitis letárgica	49
9. Parkinsonismo arterioesclerótico	53
10. Y se llega a la segunda mitad del siglo XX	57
11. Parkinsonismo farmacológico	59
12. Parkinsonismos atípicos	63
13. Dopamina y levodopa	69

14. La historia natural de la enfermedad en la era prelevodopa	77
15. La fascinante historia de la MPTP	79
16. Nace la genética de la enfermedad del Parkinson: sinucleína alfa y otras proteínas	83
17. Sobre algunos signos clínicos	89
18. Escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS)	93
19. La hipótesis de Braak	95
20. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson	99
21. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson	107
22. Neuroimágenes en la enfermedad de Parkinson	113
23. Trasplante celular: de la médula adrenal a las células madre	119
24. Asociaciones de pacientes	123
25. Algunos datos biográficos de James Parkinson	127
Referencias bibliográficas	131

Prólogo

Fragmentary literary descriptions of the shaking palsy can be found in the ancient Chinese texts, the Sanskrit incunabula and in the Old Testament of the Bible but the first detailed description from a sufferer, Wilhelm von Humboldt, and from a medical man, James Parkinson, did not appear until the first decades of the nineteenth century. One hundred years then elapsed before severe nerve cell loss in the pars compacta of the substantia nigra and the Lewy body were identified as the syndrome's pathological signature.

However, the most notable landmark in our understanding of the malady occurred in 1961 when the chemical messenger dopamine was found to be markedly depleted in the nigrostriatal bundle. A few years later high doses of L-DOPA were shown by George Cotzias to be extremely efficacious in reducing disability and changed the outlook for patients. Modest further advances in symptomatic treatment have occurred since that time but the pathogenesis of the disorder remains obscure.

Parkinson's principal reason for publishing his monograph entitled An Essay on the Shaking Palsy, shortly before his retirement from practice, was to draw colleagues' attention to a medical species that had not yet been recognised as a discrete nosological entity. He also hoped that his essay would stimulate the great anatomists of his era to search for the pathological lesion responsible for a clinical picture so distinctive that he could recognise it when out walking in the street. Successive generations of physicians starting with Trousseau and Charcot have refined and embellished Parkinson's seminal clinical description and narrative accounts by affected individuals have helped physicians to appreciate better what it is like to live with Parkinson's disease.

These early historical landmarks are inviolable but the closer one gets to the present the harder it becomes to decide on the most outstanding discoveries. My own favourites are the discovery of the first gene by Polymeropoulos, the pioneering work on cell-based therapies in Sweden, the development of deep brain stimulation in Grenoble and the work by many researchers on the interaction between aging and the pathology of

Parkinson's disease. In this excellent book Carlos Cosentino has explored each of these milestones from his own perspective and in his own inimitable style creating a highly readable book which deserves a wide readership. The history of Parkinson's disease described in detail in this book contains many salutary lessons that should be taken to heart by all neurologists with a curiosity to understand better why it has proven so hard to find a cure. It reminds us too that there are different ways to skin a cat, that serendipity has played an important role in what we know so far and that if one is to make progress in improving the lives of people with Parkinson's disease it will be important for researchers not to become blinkered and put all their eggs into a single basket. Of the many outstanding challenges that remain I would highlight the need to delineate the chemical and molecular pathways that lead to the specific localised neurodegeneration, the role of aging and co-morbidities in the causation of cognitive impairment and axial and bulbar symptoms, to determine whether the Lewy body is a cause of cell death or an attempt to protect the neurone against toxins and whether physiological replacement of the damaged nigrostriatal bundle early in the course of disease could eliminate all the most disabling symptoms of the disease.

Andrew J. Lees
The National Hospital, Queen Square,
London, England

Traducción del Prólogo, por el editor

Se pueden encontrar descripciones literarias fragmentarias de la parálisis tremolante en los textos chinos antiguos, los incunables sánscritos y en el Antiguo Testamento de la Biblia, pero la primera descripción detallada de un paciente, Wilhelm von Humboldt, y de un médico, James Parkinson, no apareció hasta las primeras décadas del siglo XIX. Luego transcurrieron cien años antes de que la pérdida severa de células nerviosas en la parte compacta de la sustancia negra y el cuerpo de Lewy fueran identificados como la firma patológica del síndrome.

Sin embargo, el hito más notable en nuestra comprensión de la enfermedad ocurrió en 1961 cuando se descubrió que el mensajero químico dopamina estaba notablemente disminuido en el haz nigroestriado. Unos años más tarde, George Cotzias demostró que las altas dosis de L-DOPA eran extremadamente eficaces para reducir la discapacidad y cambiaron las perspectivas de los pacientes. Desde entonces se han producido modestos avances adicionales en el tratamiento sintomático, pero la patogenia del trastorno sigue siendo oscura.

La razón principal de Parkinson para publicar su monografía titulada Un ensayo sobre la parálisis tremolante, poco antes de retirarse de la práctica, fue llamar la atención de sus colegas sobre una especie médica que aún no había sido reconocida como una entidad nosológica discreta. También esperaba que su ensayo estimulara a los grandes anatomistas de su época a buscar la lesión patológica responsable de un cuadro clínico tan característico que pudiera reconocerlo al caminar por la calle. Sucesivas generaciones de médicos, comenzando con Trousseau y Charcot, han refinado y embellecido la descripción clínica fundamental de la enfermedad de Parkinson y los relatos narrativos de las personas afectadas han ayudado a los médicos a apreciar mejor cómo es vivir con la enfermedad de Parkinson.

Estos hitos históricos tempranos son inviolables, pero cuanto más se acerca uno al presente, más difícil se vuelve decidir sobre los descubrimientos más destacados. Mis favoritos son el descubrimiento del primer gen por Polymeropoulos, el trabajo pionero en terapias basadas en células en Suecia, el desarrollo de la estimulación cerebral

profunda en Grenoble y el trabajo de muchos investigadores sobre la interacción entre el envejecimiento y la patología de la enfermedad de Parkinson. En este excelente libro Carlos Cosentino ha explorado cada uno de estos hitos desde su propia perspectiva y en su propio estilo inimitable creando un libro muy ameno que merece una amplia lectura.

La historia de la enfermedad de Parkinson descrita en detalle en este libro contiene muchas lecciones saludables que todos los neurólogos que tengan curiosidad por comprender mejor por qué ha resultado tan difícil encontrar una cura deben tomar en serio. También nos recuerda que hay diferentes formas de despellejar a un gato, que la casualidad ha jugado un papel importante en lo que sabemos hasta ahora y que si se quiere avanzar en la mejora de la vida de las personas con la enfermedad de Parkinson, será importante para los investigadores. para no cegarse y poner todos sus huevos en una sola canasta.

De los muchos desafíos pendientes que quedan, destacaría la necesidad de delinear las vías químicas y moleculares que conducen a la neurodegeneración localizada específica, el papel del envejecimiento y las comorbilidades en la causa del deterioro cognitivo y los síntomas axiales y bulbares, para determinar si el cuerpo de Lewy es una causa de muerte celular o un intento de proteger la neurona contra las toxinas y si el reemplazo fisiológico del haz nigroestriado dañado al principio del curso de la enfermedad podría eliminar todos los síntomas más incapacitantes de la enfermedad.

Andrew J. Lees
Hospital Nacional, Queen Square,
Londres, Inglaterra

Este no es un libro sobre la enfermedad de Parkinson, sino uno sobre la historia de la enfermedad de Parkinson. Este libro pretende compilar de una manera cronológicamente secuencial los hitos más importantes surgidos en las áreas clínicas y, sobre todo, en las ciencias básicas que han permitido conocer mejor cada aspecto de esta enfermedad como la patología, los trastornos bioquímicos a nivel cerebral, la genética, la terapéutica, las neuroimágenes, entre otros. Este libro, por tanto, intenta que el lector realice un viaje de doscientos años y conozca cómo se fueron dando los descubrimientos más importantes acerca de esta enfermedad.

Existen diversas publicaciones en donde se ha desarrollado el tema de la historia de la enfermedad de Parkinson, pero, usualmente, a manera de artículos en revistas médicas y desde ámbitos acotados muy específicos o a manera de revisiones extensas y actualizadas, pero de interés científico-académico.¹⁻¹²

El presente trabajo aspira recorrer dos siglos de consecutivos descubrimientos, algunos interrelacionados, otros simultáneos en el tiempo y, en ocasiones, con desconocimiento de lo que estudiaban otros grupos en el mundo, incluso en su mismo país o ciudad, pero que han permitido conocer lo que se sabe al día de hoy sobre la enfermedad de Parkinson. Si bien, en el próximo capítulo, se hace referencia a datos históricos que se remontarían a varios siglos atrás, el motivo de este libro ha sido el intentar recopilar todo lo ocurrido luego de la publicación del magistral ensayo de James Parkinson, en 1817.¹³

Muchos investigadores en el campo de las ciencias básicas y clínicas han contribuido con grandes o pequeños aportes, aunque en realidad todos corresponden a la categoría de “grandes”. Algunos han sido merecedores de Premios Nobel como Arvid Carlsson, Paul Greengard y Eric Kandel (Premio Nobel de Medicina, 2000), por sus descubrimientos sobre el rol de los neurotransmisores en la comunicación neuronal y su implicancia

en la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y la memoria; o Aaron Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose (Premio Nobel de Química, 2004), por sus trabajos sobre la degradación de proteínas y el sistema ubiquitina y proteosoma.

Asimismo, Shinya Yamanaka y John Gurdon (Premio Nobel de Medicina, 2012), por sus investigaciones sobre las células madre; o Yoshinori Ohsumi (Premio Nobel de Medicina, 2016), por su descubrimiento sobre los mecanismos de autofagia. Muchos otros han merecido distinciones y reconocimientos nacionales e internacionales y prácticamente todos han tenido la oportunidad ya sea de presentar sus hallazgos en foros científicos o publicarlos en diversas revistas científicas en muchos países del mundo y en diversos idiomas. Hubiéramos deseado poder mencionar a cada uno de ellos a manera de tributo y agradecimiento por sus contribuciones fruto muchas veces de paciencia, tenacidad y perseverancia en sus investigaciones.

El ritmo de descubrimientos en torno a esta enfermedad ha sido variable a lo largo de doscientos años, aunque en el último cuarto de siglo ha sido acelerado y, en ocasiones, daba la impresión que rápidamente se iba encontrando las piezas faltantes de un gran rompecabezas y que solo era cuestión de pocos años más para que el rompecabezas se complete y se pudiera entender lo que sucede en esta enfermedad. Sobre todo, desde el punto de vista de la etiopatogenia, pues si se la entiende, se podrá diseñar estrategias de tratamiento realmente eficaces y que, incluso, reviertan, detengan o prevengan el desarrollo de la enfermedad. Desafortunadamente, el rompecabezas aún está incompleto, faltan piezas y son las más importantes, pues son las que explicarían cómo empieza, cómo progresa y cómo termina el proceso de muerte neuronal y por qué afecta determinadas células.

La importancia de tener completo el rompecabezas lo antes posible se desprende de las cifras epidemiológicas actuales. Se calcula entre unos siete a diez millones de pacientes con enfermedad de Parkinson a nivel mundial, y se prevé que la cifra crecerá de una manera exponencial en los próximos veinticinco años. Para el año 2040, se estima en catorce millones, y quizá llegue a diecisiete millones, los casos, con lo que se cumpliría lo que Ray Dorsey y Bastiaan Bloem han denominado como la pandemia del Parkinson.¹⁴

Existe numerosa evidencia en la que síntomas semejantes a los observados en la enfermedad de Parkinson han sido descritos o al menos señalados ya sea en diversos escritos o en expresiones artísticas como esculturas o pinturas que se remontan a épocas bastante anteriores a la descripción de James Parkinson.

En un papiro egipcio de la decimonovena dinastía, aproximadamente 1200 a. C., se describió la salivación excesiva (sialorrea²) en un personaje de la realeza y quizás hasta una cierta forma de parkinsonismo en adultos mayores.

En algunos textos sanscritos de la medicina ayurvédica, como el Charaka-Samhita (2500 a. C.), se describieron diferentes entidades que involucrarían al sistema nervioso y una en especial, *kampavata*, que correspondería a la enfermedad de Parkinson. *Kampa* significa temblor, pero muchos otros síntomas y signos descritos en el *kampavata* corresponderían, por ejemplo, a la hipocinesia (*cestapranasa*), temblor cefálico (*sirahkampa*), rigidez, somnolencia, mirada fija, salivación y otros.¹⁵

En algunos textos védicos de la literatura india del periodo 2000 al 1500 a. C. se han descrito personas “temblosas” con dificultad en la concentración y a quienes se les recomendaba consumir *atmagupta* que no es más que *Mucuna pruriens*, leguminosa de la familia de las fabáceas que en la actualidad se reconoce contiene pequeñas cantidades de levodopa.³

En un texto médico chino, Huang di nei jing su wen, se encontró una descripción de una enfermedad que podría corresponder a la enfermedad de Parkinson y en uno de los documentos médicos más antiguos de Mesopotamia, el Manual Diagnóstico acadio que data de 1000 a. C., se encuentra una descripción minuciosa del temblor. Algunos términos empleados relacionados son *tararu* y *ratatu*.¹⁶

Asimismo, en Eclesiastés 12:3, del Antiguo Testamento, se describió al temblor de manos asociado al encorvamiento del tronco (“Un día temblarán los guardianes de la casa y se encorvaran los hombres fuertes”) así como también en el libro de Job se hace alusión al temblor. En el libro de Lucas del Nuevo Testamento se hace referencia a “una dama que ha tenido la enfermedad por dieciocho años y es incapaz de erguirse”.

Hipócrates se refirió al temblor en personas cuyas “manos estaban quietas”³ y Galeno de Pérgamo, entre los años 160 y 180 d.C., escribió un texto corto denominado “*De tremore*”, en el que distinguió dos tipos de movimientos: uno voluntario y otro “vital”. Mencionó términos como temblor, palpitaciones, rigor y espasmos. Pero principalmente trató de diferenciar el temblor de reposo de aquel que aparece durante el movimiento.^{17,18}

Pratensis fue un médico holandés humanista y seguidor de la escuela de Galeno e Hipócrates. Uno de sus libros más importantes fue *De cerebri morbis*, escrito en 1549 y en uno de sus capítulos, “*De tremoribus*”, propuso también una definición y clasificación de distintos tipos de temblor.

Nicolaes Tulp, médico holandés conocido por ser el personaje principal de la pintura *Lección de anatomía* de Rembrandt van Rijn, describió en su libro *Observationes medicae*, de 1641, el caso de un varón que tras una sangría comenzó a temblar cuando la mano y el brazo estaban en reposo. Esta, probablemente, fue una de las primeras observaciones de un temblor que sobreviene a un evento traumático. En la misma obra reportó también un probable caso de temblor psicógeno o funcional.

Franciscus de la Boe Sylvius, anatomista alemán, que ejerció la mayor parte de su carrera en Holanda, describió la cisura cerebral que lleva su nombre y también escribió sobre el temblor de reposo o involuntario (*tremor coactus*) y el de movimiento (*motus tremulous*), que, incluso, fue citado por James Parkinson.^{13,18}

En algunas de las obras de William Shakespeare, como en Rey Enrique VI o en Ricardo II, es posible encontrar referencias a personas con temblor.¹⁶

En el siglo XVIII, el médico alemán Hieronymus David Gaubius describió un grupo de pacientes con una forma particular de caminar caracterizada por pequeños pasos cada vez más rápidos y sin poder detenerse, con alusión probable a la festinación.

Gerhardt van Swieten, médico holandés, en 1749, escribió sobre el temblor y también aludió a una marcha similar a la descrita por Gaubius y que correspondería también a una marcha festinante.

Por aquella época, Francois Boissier de Sauvages de la Croix (o Lacroix), médico francés, entusiasta en clasificar enfermedades, también escribió acerca de cómo diferenciar apropiadamente los diferentes tipos de temblor como el tremor *coactus* (de reposo) del de acción.

Guilielmus Juncker, médico alemán, también hizo referencia a los temblores “activos”, que dependían de factores emocionales como el terror o la furia, y “pasivos”, que dependían de causas debilitantes, como la edad avanzada o la parálisis.

En Francia, el médico Johannes Baptiste Sagar, en su texto sobre medicina, describió un caso de una clara festinación e hipersalivación.¹⁹

William Cullen, citado también por James Parkinson, fue un médico escocés famoso por ser el primero en acuñar el término neurosis y habría descrito características clínicas compatibles con la ahora denominada enfermedad de Parkinson.¹³

Ferenc Pápai Páriz fue un médico húngaro que, en 1690, escribió una obra de cuatrocientas páginas sobre medicina para el público en general denominada *Pax corporis* (La paz del cuerpo), que consistía en ocho libros, cada uno dividido en capítulos. El tema del primer libro abarcaba las “enfermedades de la cabeza” y el tercer capítulo se titulaba “*Sobre temblores y paresias de la mano, pierna, lengua y otras partes*”. Sin hacer ninguna descripción de caso alguno, mencionaba síntomas neurológicos varios, entre los que se puede identificar con bastante claridad al temblor, la rigidez, la bradicinesia y la inestabilidad postural, es decir, los cuatro síntomas motores cardinales de la enfermedad de Parkinson. Páriz describió, además, en otras partes de ese capítulo el carácter progresivo, la aparición de dichos síntomas en la tercera edad y el posible origen de los síntomas a nivel de los fluidos del sistema nervioso central.²⁰

El libro fue escrito en húngaro y no en latín como era la costumbre en aquella época. Y si bien hubo varias ediciones en los años posteriores una reciente reedición fue publicada, siempre en húngaro, en 1984. El texto de James Parkinson es magistral porque describe casos clínicos reales de una manera clara y completa. Sin embargo, desde el punto de vista histórico, probablemente, algún mérito deba de asignarse a Ferenc Pápai Páriz, por haber sido el primero en describir los principales síntomas de la enfermedad.²¹

Leonardo da Vinci hizo lo propio al escribir sobre la naturaleza del temblor en un manuscrito sobre anatomía y describió a “paralíticos cuyos miembros y cabeza se mueven

sin consentimiento de la voluntad y esta voluntad, con todo su poder, no puede impedir que las extremidades tiemblen”.^{22,23}

En algunas pinturas es posible apreciar posibles elementos clínicos de parkinsonismo en algún personaje. Por ejemplo, en la pintura de Isidorus Weiss titulada *Selling of the smoked hams*, pintada en 1814 y terminada mientras trabajaba en la Universidad de Vilnius, en Lituania se aprecia a un adulto con posturas de tronco y extremidades e hipomimia que harían pensar en una forma de parkinsonismo.²⁴

Para el italiano Giuseppe Longhi, así como para el escritor Johann Wolfgang von Goethe, en la famosa pintura de Rembrandt van Rijn, *El buen samaritano*, uno de los personajes pareciera tener signos característicos de enfermedad de Parkinson;²⁵ asimismo, sucede con la imagen de San Hugo, obispo de Grenoble, en *San Hugo en el refectorio de los Cartujos*, la pintura de Francisco de Zurbarán.

El estadista y fundador de la Universidad de Berlín, reformista académico, lingüista y pensador alemán Wilhelm von Humboldt (hermano de Alexander von Humboldt) describió en él mismo la enfermedad de Parkinson que padecía. Mantuvo un intercambio epistolar fluido con su amigo Johann Goethe, sus hijas y, sobre todo, con su gran amiga Charlotte Diede, donde narraba sus cada vez mayores limitaciones físicas, su temblor y, además, se puede comprobar como su escritura fue perturbándose y se volvía más pequeña con el transcurso del tiempo. Falleció, en 1835, a la edad de sesenta y ocho años, con un tiempo de enfermedad de aproximadamente siete años, lo cual no era inusual en aquella época.²⁶

Luego de la obra de James Parkinson y su magistral descripción clínica, famosos médicos como William Gowers, Jean Martin Charcot y, sobre todo, Paul Richer y Paul Regnard, discípulos de Charcot, plasmaron en dibujos, fotografías, maquetas y esculturas los rasgos clínicos de pacientes afectados con esta enfermedad (Figura 1). Un ejemplo son los dibujos realizados entre 1892 y 1893, que demostraban las características parkinsonianas de algunos pacientes del Hospital de la Salpêtrière. Todo esto contribuyó aún más al aprendizaje y a la difusión en el mundo médico internacional de esta enfermedad y, sobre todo, gracias a la publicación de muchas ilustraciones y fotografías de pacientes en la importante revista *Nouvelle Iconographie de La Salpêtrière*, en 1888, realizada por Paul Richer, Gilles de la Tourette, Albert Londe y bajo la dirección de Jean Martin Charcot.^{27,28}



Figura 1. Escultura en bronce realizada por Paul Richer.

Estos ejemplos y otros más que puedan encontrarse en la literatura, pintura, escultura u otro tipo de arte sugieren la existencia de personas afectadas por esta enfermedad en muchas partes del mundo²⁹ y, en consecuencia, y tal como lo sugirió el mismo Parkinson, esta entidad existiría desde cientos de años antes de la descripción que él mismo hiciera.

James Parkinson, médico y apotecario londinense, publicó con la editorial Sherwood, Neely & Jones de Londres, en 1817, a la edad de sesenta y dos años, un ensayo de sesenta y seis páginas en tamaño octavo sobre una entidad conocida entonces como parálisis agitante y que llevó por título *An essay on the shaking palsy* (Figura 2).¹³ Se basó en el estudio clínico de seis pacientes, curiosamente hombres todos por encima de los cincuenta años, de los cuales el atendió a tres y los otros fueron “observados de manera casual por las calles” o “solo vistos a distancia”.

Parkinson poseía el perfil de médico interesado en documentar y coleccionar material de casos clínicos para ser publicado posteriormente. Es así que a lo largo de su vida publicó varios reportes de casos por lo que desarrolló una técnica clara para comunicar sus observaciones y quizás ella le sirvió para escribir de una manera muy clara y didáctica sobre educación médica y ciencias naturales. Parkinson escribió también sobre política, pues era un político radical, aunque pacifista a la vez e impulsor de una reforma parlamentaria. Para esta faceta, utilizaba el seudónimo de *Old Hubert*.

Cuando joven, Parkinson asistió a las lecciones de John Hunter, célebre cirujano y anatomista escocés, radicado en Londres, en el Real Colegio de Cirujanos, donde se discutía casos clínicos, algunos con temblor. Posteriormente, Hunter fue nombrado *fellow* de la Real Sociedad de Londres (la sociedad científica más antigua del mundo), en la que brindó, desde 1776 y por varios años, las famosas conferencias “William Croone” sobre motilidad muscular (*Croonian lectures on muscular motion*) y, quizá ahí, fue cuando se despertó el entusiasmo en James Parkinson por la parálisis agitante.³⁰

El texto del ensayo sobre la parálisis agitante contiene un prefacio y cinco capítulos. En el prefacio, Parkinson deja claro que para él esta entidad no había sido bien clasificada hasta ese entonces y esperaba que con la publicación de su ensayo estimularía a los

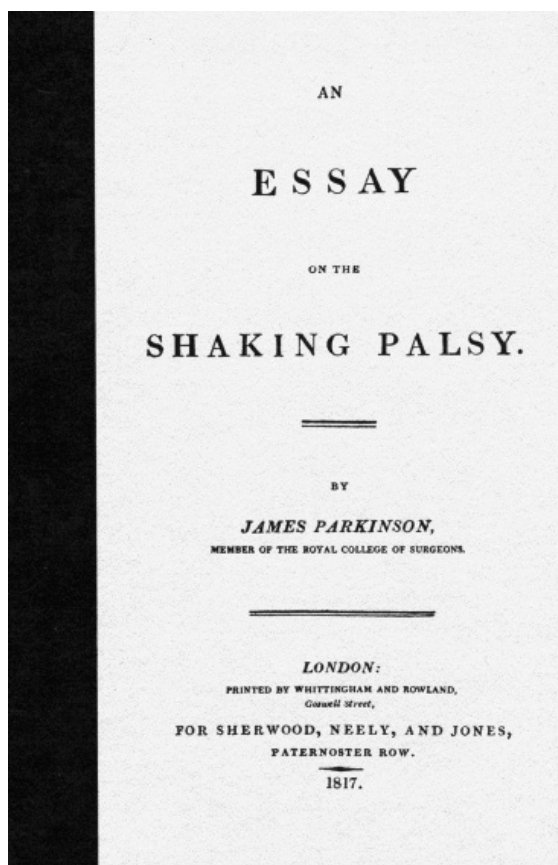


Figura 2. Carátula del ensayo escrito por James Parkinson.

anatomistas y médicos a estudiarla más y sobre todo a localizar la lesión patológica que la explicara. Tuvieron que pasar ocho décadas para que se diera ese hallazgo como se detallará más adelante. Explica también, en el prefacio, que reconoce la cronicidad y el carácter progresivo de esta condición, lo que genera un estado de discapacidad y que los pacientes afectados son conscientes de ese hecho.

El primer capítulo denominado “Definición-Historia - Casos ilustrativos” empieza con el siguiente párrafo: “Movimiento involuntario tremolante con fuerza muscular disminuida, en partes que no están en acción e incluso cuando están apoyadas; con una propensión a inclinar el tronco hacia adelante y pasar del caminar a un paso de carrera; los sentidos y el intelecto no están afectados”. En esas pocas líneas, quizá, Parkinson realizó la más brillante descripción clínica de esta entidad hasta entonces.

Luego, en el mismo primer capítulo, describe la historia natural de la enfermedad, con enumeración de diversos síntomas como el temblor (de inicio usualmente unilateral y su propagación a otras partes con el transcurrir del tiempo), el estreñimiento, el compromiso de la marcha, la festinación, el cese del temblor durante la acción o la postura, la disartria, la disfagia, la sialorrea, etc.

Finalmente, el primer capítulo describe cada uno de los seis casos donde observó los síntomas antes descritos, algunos evaluados por el propio Parkinson (casos I, IV y VI), otro observado a la distancia (caso V) y dos observados también en las calles (casos II y III). En estos dos últimos casos, Parkinson debe haber tenido una breve conversación con ellos, pues brinda datos como la edad del paciente o el tiempo de enfermedad.

En el segundo capítulo, denominado “Síntomas patognomónicos examinados - *tremor coactus - scelotyrbē festinans*”, hace una revisión de lo escrito sobre esta enfermedad hasta entonces. Menciona las descripciones de algunos síntomas hechas por Sylvius de la Boe, Galeno y Sauvages de la Croix. Ya en el primer capítulo se habían mencionado, así como a Sylvius de la Boe, Juncker y Cullen. Debe señalarse que se emplean diversos términos como palpitación, temblor, agitación, movimiento trémulo, entre otros, para lo que hoy se conoce como temblor de reposo y temblor de acción.

En el tercer capítulo, “Parálisis agitante y su distinción con otras enfermedades con las que se puede confundir”, se enfatiza en la necesidad de diferenciar el temblor de reposo de aquel que se presenta durante el movimiento, la apoplejía, la epilepsia, el consumo de alcohol y el envejecimiento.

En el cuarto capítulo, el más extenso, denominado “Causa próxima - causa remota - casos ilustrativos”, postula la posible localización anatómica de esta enfermedad, la sitúa en la parte alta de la médula espinal cervical y su ascensión hasta el bulbo raquídeo o *medulla oblongata*, y, aunque explica con cierta lógica la relación de síntomas a lo largo de la enfermedad con aquella localización, no aporta mayor sustento confirmatorio, solo el relato de un caso evaluado por un tal doctor Maty y que, según Parkinson, era clínicamente similar a los casos descritos por él y cuya autopsia fue realizada por un doctor de apellido Bellet, en la que encontró una lesión en la *medulla oblongata*.⁸

Finalmente, en el quinto y último capítulo, titulado “Consideraciones respecto a la cura”, James Parkinson es claro al señalar que no existe una cura definitiva y menciona sin

mucho entusiasmo alternativas como las sangrías. Finaliza con un generoso homenaje y reconocimiento a personajes como Hunter, Morgagni y Baillie.³⁰

En conclusión, Parkinson describió de manera magistral los temblores, sobre todo el de reposo con un inicio unilateral y que podía empezar en las manos, la alteración de la marcha con festinación, la postura encorvada, caídas y en general el riesgo a caer. También es cierto que omitió describir la bradicinesia a la que confundió con debilidad así como tampoco mencionó la rigidez. El que haya señalado que los sentidos y el intelecto permanecían intactos se podría deber a una mínima o inexistente entrevista, la edad de los pacientes o la poca evolución de la enfermedad. Pero si mencionó otros síntomas no motores como la alteración del sueño, el estreñimiento, la salivación y la incontinencia fecal y urinaria en casos avanzados.

No ha sido posible determinar cuándo empezó el interés de James Parkinson por el temblor y, en particular, por la parálisis agitante, ya que no hay datos en sus anotaciones o en sus libros que señalen el interés sobre este tema. Quizá fue al revisar y transcribir las anotaciones que hizo de las clases de Hunter hacia 1880. John W. K. Parkinson, hijo de James Parkinson, recolectó sus anotaciones y las publicó con el título *Hunterian reminiscences, being the substance of a course of lectures on the principles and practice of surgery delivered by the late Mr. John Hunter (Reminiscencias hunterianas, que constituyen la esencia de un curso de conferencias sobre los principios y la práctica de la cirugía impartidas por el difunto Sr. John Hunter)*.

En estas transcripciones, al menos, se evidencia el reporte clínico de dos casos de probable *shaking palsy*.⁴ Si así hubiese sido, llama la atención que Hunter no haya sido mencionado en el capítulo que refiere las descripciones previas de esta entidad.

Parkinson afirma en el prefacio lo siguiente:

“... la enfermedad es de larga duración; para conectar los síntomas que ocurren en etapas avanzadas con aquellos que marcan el inicio, se necesita una observación continua del mismo caso o al menos una correcta historia de sus síntomas incluso por varios años”.

Entonces, ¿cuándo fueron evaluados esos tres casos que atendió y cuándo observó a los otros tres casos por las calles de Londres? y ¿cuánto tiempo le tomó recolectar esos seis casos y revisar la literatura existente? Ninguno de esos datos figura en su ensayo y seguramente nunca conoceremos las respuestas a estas interrogantes.³¹

El trabajo de Parkinson mereció, ese mismo año de 1817, algunos comentarios y editoriales en revistas médicas londinenses como *The London Medical and Physical Journal*, *The London Medical Respository* y *The Medico-Chirurgical Journal and Review*.^{32,33} No deja de ser curioso e intrigante que nunca se haya impreso una segunda edición del ensayo a pesar de la acogida que tuvo.

En los siguientes años, su obra siguió siendo bien considerada por los colegas de la época y mereció ser citada en diferentes textos como *A treatise on nervous diseases*, de John Cooke, en 1823;³⁴ *On the diseases and derangements of the nervous system*, de Marshall Hall, en 1841;³⁵ *The study of medicine*, de John Mason Good, en 1826;³⁶ o *Certain diseases of the brain and other affections of the nervous system*, de Robert Todd, en 1855,³⁷ y referido, por ejemplo, en un par de ejemplares de la revista *Lancet*, en 1830, por celebres médicos de la época como John Elliotson.³⁸ Esta era una entidad aún poco conocida y difundida, sin embargo, cuando, ocasionalmente, se reportaba algún nuevo caso en publicaciones científicas británicas se hacía referencia al ensayo de Parkinson, aunque en ningún caso se aportaba algo nuevo desde el punto de vista clínico.³⁹

En 1882, Thomas Buzzard, médico del *National Hospital for the Paralyzed and Epileptic in Queen Square*, Londres, y con reconocidas cualidades para la enseñanza de la medicina, publicó una serie de conferencias sobre enfermedades del sistema nervioso. Una de ella fue sobre la parálisis agitante y se publicó en la revista *Brain*. Este fue el primer artículo sobre esta enfermedad alguna vez publicado en tal prestigiosa revista.⁴⁰

Sin embargo, aunque la escuela británica se venía desarrollando intensamente, fue la escuela francesa la que aportaría las mayores contribuciones en relación a la parálisis agitante, en la segunda mitad del siglo XIX e inicios del XX.

Los aportes de Jean Martin Charcot

4

La escuela francesa empezó a interesarse y estudiar mejor los pacientes con parálisis agitante (luego de la publicación de Parkinson hubo una tendencia a preferir el término *paralysis agitans* al de *shaking palsy*). Así, Armand Trousseau mencionó en una de sus lecciones brindadas en el *Hotel-Dieu*, de París, en 1861, un caso de parálisis agitante en el que “se aprecia un estado permanente de contracción, y la sensación de generarle un gran esfuerzo al afectado el que siente como si el tronco y las piernas estuvieran endurecidas”.⁴¹

Ese mismo año 1861, Johannes von Oppolzer, en Viena, había señalado que los músculos afectados en los casos de parálisis agitante se encontraban “contraídos”. Esta, junto a la de Trousseau, fue una de las primeras alusiones a la rigidez, síntoma que no había sido descrito por Parkinson, posiblemente porque la descripción de sus casos se basaron en la observación más que en el examen físico.⁴² Sin embargo, y erróneamente, Trousseau pensaba que era la misma rigidez que se encontraba en los pacientes con parálisis debido a hemorragias o infartos cerebrales.⁴³

Trousseau describió además por primera vez la forma como se evaluaría la bradicinesia en la parálisis agitante, para lo cual les pedía a los pacientes que abriesen y cerrasen rápidamente la mano varias veces. Así, describió la siguiente observación: “los primeros movimientos son vivos pero al cuarto de minuto se lentifican para, posteriormente, ya casi no poder realizarlos”. Asimismo, Trousseau estaba convencido de lo incorrecto del término parálisis agitante, ya que la parálisis no era realmente una característica de esta enfermedad, así como también señaló que “el intelecto sí se debilitaba finalmente, se perdía la memoria y la mente dejaba de ser clara”.

Con fecha 29 de noviembre de 1861, Jean Martin Charcot y su colega y amigo Alfred Vulpian publicaron en *La Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie* una revisión de la literatura hasta la fecha a partir del ensayo escrito por Parkinson y a propósito de la reciente publicación de von Oppolzer y mencionan hacia el final de la publicación el término “enfermedad (*maladie*) de Parkinson”. Hicieron una minuciosa descripción de síntomas como el temblor, la rigidez, la festinación, la disartria, la progresión inexorable, el mal pronóstico e, incluso, el compromiso de la memoria y la inteligencia como lo había señalado también Trousseau.⁴⁴

Sin embargo, uno de los grandes retos clínicos a los que se enfrentaban Charcot y Vulpian fue el diferenciar y asignarles una causa a los distintos tipos de temblor que presentaban los pacientes que acudían a los servicios del Hospital de la Salpêtrière, en París, sea con parálisis agitante, con esclerosis múltiple (o esclerosis en placas) o con alguna otra patología. Charcot analizó meticulosamente los diferentes tipos de temblor como aquel que se presentaba en reposo y se atenuaba con la actividad o viceversa y concluyó que los pacientes con temblor de reposo tenían, además, rigidez, lentitud en los movimientos e inestabilidad, características típicas de la parálisis agitante.⁴⁵

Charcot hacía participar activamente a sus discípulos en el estudio de diferentes enfermedades.⁴⁶ Es así que Leopold Ordenstein, joven neurólogo alemán que trabajó bajo su supervisión en La Salpêtrière, publicó una tesis, en 1867, de casi noventa páginas, titulada “*Sur la paralysie agitante et la sclerose en plaques généralisée*”, en donde se distinguían y diferenciaban las características clínicas de ambas entidades.⁴⁷ Por ejemplo, distinguió tres fases en la parálisis agitante. Una prodrómica, con síntomas inespecíficos que precedía al inicio de los síntomas cardinales como el temblor o la alteración en la marcha; una segunda fase con los síntomas antes mencionados y una última marcada por la rigidez y parálisis (postración).

Curiosamente fue Ordenstein quien llamó otra vez a esta entidad como enfermedad de Parkinson, años antes que el propio Charcot propusiera rebautizar a la parálisis agitante como enfermedad de Parkinson. Esta fue la primera tesis sobre esta enfermedad realizada en París.

A partir de ese momento y en relación a la parálisis agitante, Charcot continuó profundizando aún más el estudio minucioso de esta enfermedad y reconoció sus cuatro

síntomas mayores, temblor, bradicinesia, rigidez y alteración del equilibrio. Aunque el temblor era considerado un síntoma cardinal, Charcot insistía en que no estaba presente necesariamente en todos los pacientes afectados. Probablemente, era la primera propuesta de dos tipos o fenotipos de pacientes, unos con predominancia de temblor y otros con predominancia de rigidez.

Como ya se mencionó, uno de los grandes aportes de Charcot fue el diferenciar a la parálisis agitante de la esclerosis múltiple, pues en ambas puede encontrarse temblor de gran intensidad. Reconoció la presencia de temblor mandibular y lingual mas no cefálico en la parálisis agitante. Para esto último empleaba una pluma de ave adherida de manera vertical a una especie de sombrero que le colocaba los pacientes y así podía distinguir el temblor cefálico propiamente de otras entidades con el que se observaba a veces en pacientes con enfermedad de Parkinson pero que resultaba de la trasmisión del temblor corporal de reposo a la región cefálica. Enfatizó la importancia de la rigidez y la diferenció de la espasticidad.

Asimismo, Charcot reconoció que la bradicinesia era diferente a la rigidez y señaló que la lentitud en la ejecución de los movimientos cotidianos era un problema importante y que “entre el pensamiento y la acción existe un considerable lapso de tiempo”. Charcot fue el primero en describir la hipomimia y la micrografía.

La característica postura flexionada de tronco y brazos quedó magistralmente establecida en la tesis de otro de sus discípulos, Paul de Saint-Léger, en 1879. En ella se incluyó una clásica fotografía de cuerpo entero tanto de frente como de perfil del paciente Pierre D, seguido por años en el Hospital de la Salpêtrière,⁴⁸ y que sirvió de base para el dibujo del mismo paciente realizado por William Gowers y que figura en su famoso tratado (Figura 3). La fotografía del paciente Pierre D, probablemente, sea la primera en la historia de la descripción de esta enfermedad.

Charcot también comentó sobre la propulsión o retropulsión en la marcha. Señaló que era como si los pacientes “corrieran siguiendo su centro de gravedad”. Muchos de estos signos clínicos no fueron descritos por Parkinson y es que, probablemente, ni siquiera fueron buscados. Como ya se mencionó previamente, Parkinson seguramente solo describió lo que observó. Recordemos que a inicios del siglo XIX realmente no existía la neurología como tal y menos aún un examen neurológico completo, sistemático y mínimamente exhaustivo. Hasta mediados del siglo XIX los síntomas eran descritos con



Figura 3. Dibujo realizado por William Gowers. Paciente con enfermedad de Parkinson

base solo en la observación (como muchos de los casos descritos por Parkinson); por esto, es que muchos trastornos motores eran abordados como “parálisis” (por ejemplo, la parálisis agitante).

Posteriormente, y, sobre todo, con la escuela francesa, la distancia entre el médico y el paciente se acortaría y se procedería a examinarlos y, así, detectar signos como la rigidez muscular y la rueda dentada entre otros. El desarrollo de la proto-neurofisiología por Duchenne de Boulogne permitiría de alguna manera empezar a cuantificar varios de estos síntomas.⁴⁹ A pesar de que Charcot fue el principal promotor del método anatomoclínico en neurología nunca pudo establecer una correlación anatomoclínica en esta entidad, por lo que consideraba a la parálisis agitante como una neurosis, es decir, sin lesión patológica conocida.

Charcot enfatizó en lo erróneo del término usado en aquella época, parálisis agitante, y en reconocimiento a la descripción original de James Parkinson, Charcot mencionó por primera vez en una de sus clases de 1868 que esta entidad debiera denominarse enfermedad de Parkinson (estas clases recién serían transcritas y publicadas por Bourneville, en 1875)

y, sobre todo, en una famosa clase de noviembre de 1876 dedicada casi exclusivamente a este tema.^{50,51} Sus constantes disertaciones y la labor de sus discípulos a través de estudios y publicaciones lograron en los siguientes años que se instalara el nombre de enfermedad de Parkinson en Francia y Europa y, luego, se extendiera por el resto del mundo.⁵²⁻⁵⁶

Varios casos estudiados conjuntamente con sus discípulos Dutil o Behcet y presentados por Charcot, durante sus años de enseñanza, podrían ser considerados en la actualidad como parkinsonismos atípicos, en especial del tipo parálisis supranuclear progresiva, entidad descrita un siglo después.^{56,57}

Finalmente, debe mencionarse que, en 1865, William Rutherford Sanders, graduado como médico en 1849 y que se desempeñaría como profesor de Patología y Medicina Clínica en la Universidad de Edimburgo de 1869 a 1881, publicó un artículo en la revista *Edimburg Medical Journal*, sobre el caso de un varón de treinta y cinco años con un marcado temblor al estrés o esfuerzo voluntario, que lo diagnosticó como pseudoparálisis agitante. Asimismo, recomendó emplear el término *paralysis agitans senilis* o enfermedad de Parkinson para aquellos que se presenten en la tercera edad con temblor y propensión de flexionarse hacia adelante y, por otro lado, mantener el término parálisis agitante para los casos que ocurran a diferentes edades y sin festinación.^{55,58} Esta propuesta no tuvo eco y prácticamente pasó desapercibida por la comunidad médica de entonces.

Probablemente, el término enfermedad de Parkinson es el epónimo más duradero en la historia de la neurología más si se considera que la medicina actual tiende a ya no usarlos. Gran mérito a Parkinson y la descripción que hiciera en su ensayo.

Inicios de la neuropatología de la enfermedad de Parkinson

5

La primera descripción de la sustancia negra se atribuye al científico alemán Samuel Thomas von Soemmering, en sus tratados de 1778 y 1792.⁵⁹ Sin embargo, es posible que el anatomista francés Félix Vicq d'Azyr haya también descrito esta estructura en 1786, tal cual lo acreditan el propio Soemmering y Torata Sano, en 1910.^{61,62} Soemmering fue uno de los anatomistas que distinguió claramente la sustancia gris de la corteza cerebral y del tronco encefálico y, en esa línea, comentaba acerca “de un agregado particular de sustancia oscura dentro de los pedúnculos cerebrales.”⁶³ Vicq d'Azyr notó también la naturaleza pigmentada de aquella estructura y la denominó *tache noire* (punto negro) o *locus niger curum cerebri*. No obstante esto, desde el siglo XIX y, en especial, desde inicios del siglo XX en adelante, se la denomina sustancia negra o *locus niger* de Soemmering.⁶³

En 1865, el psiquiatra y neuroanatomista francés Jules Bernard Luys publicó un libro, donde por primera vez se identificaba el núcleo subtalámico, que más tarde llevaría su nombre (núcleo o cuerpo de Luys). En ese libro describió, con empleo de la microscopía, la organización celular de varios componentes de los ganglios basales y presentó lo que correspondería a los dibujos de las imágenes microscópicas de las neuronas de algunas estructuras, entre ellas las neuronas de la sustancia negra (Figura 4).^{64,65}

Medio siglo después, los neuroanatomistas italianos Giovanni Mingazzini y Domenico Mirto y el morfológo japonés Torata Sano, radicado en Berlín, adicionaron información complementaria en relación a las neuronas de la sustancia negra. Así, por ejemplo, se estratificó en una capa dorsal y una ventral, se estableció la gran similitud entre las neuronas nigrícas y aquellas del globo pálido, y se determinó que la mayoría de neuronas nigrícas eran del tipo Golgi I, es decir, neuronas de proyección. Sano subdividió, en 1910, a la sustancia nigra en *pars compacta* y *pars reticulata*, aunque, en honor a la verdad, Santiago Ramón y Cajal ya había postulado esta subdivisión, en 1899. Finalmente, el neurólogo

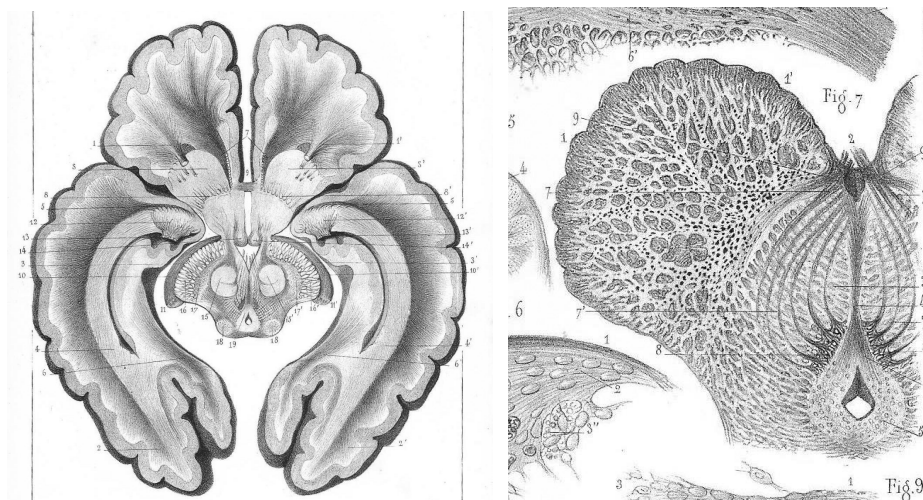


Figura 4. Identificación de la sustancia negra o locus niger de Soemmering, publicada en el libro de J. Luys de 1865 (referencia 65).

ruso Vladimir Bechterev postuló que las neuronas nigricas proyectaban sus axones hacia el estriado como se demostró décadas después y constituiría lo que ahora se conoce como la vía nigroestriada.

Por entonces, fines del siglo XIX, los grandes clínicos ingleses postulaban que la lesión que originaba la enfermedad de Parkinson se encontraría, según Hughlings Jackson, en el cerebelo o, según William Gowers, en los hemisferios cerebrales, sin una evidencia anatomopatológica de sus postulados.⁶⁶

En 1893, el patólogo Paul Oscar Blocq y el neurólogo rumano Georges Marinesco, médicos del servicio de Pierre Marie, en el Hospital de la Salpêtrière, describieron el caso de un varón de treinta y ocho años con un hemiparkinsonismo, caracterizado por temblor y rigidez y ocasionado por un tuberculoma en la sustancia negra contralateral. Los hallazgos fueron descritos así:

*“sus límites en el pedúnculo eran hacia el frente por el pie del pedúnculo, hacia atrás el pedúnculo cerebeloso superior, hacia adentro las fibras del nervio oculomotor común y hacia afuera los elementos del lemnisco medial. En resumen, el tumor afectaba la substancia de Soemmering. Debe señalarse que varios elementos de la protuberancia aparte de estar desplazados y comprimidos, no estaban destrozados tal como se comprobó por la ausencia de degeneración de las pirámides a la base y del pedúnculo cerebeloso hacia arriba”.*⁶⁷

Este caso fue presentado el 27 de mayo de 1893, en una sesión de la Sociedad de Biología, a la que solía asistir Charcot y quien seguramente conocía el caso a la perfección.⁶⁸ Esta descripción permitió a Edouard Brissaud, posterior sucesor de Charcot, postular que la sustancia negra estaba involucrada en el control del tono muscular y que una lesión en esa zona causaba la enfermedad de Parkinson. Este postulado se dio durante una conferencia en 1893 y que sería recién recogida en una publicación de 1895, por su discípulo Henri Meige.⁶⁹

A pesar del reporte de Blocq y Marinesco, durante los años que siguieron hasta finalizar el siglo XIX y las primeras dos décadas del siglo XX, se continuó pensando que, quizás, la zona responsable de la enfermedad de Parkinson era el estriado. Todo cambiaría con los descubrimientos de Tretiakoff, siempre en el seno del Hospital de la Salpêtrière, en París.

La sustancia negra cobra vigencia

6

Luego del reporte de Blocq y Marinesco, en 1893, y la sugerencia de Brissaud sobre el posible rol de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson, Konstantin Tretiakoff, médico ruso que trabajaba en La Salpêtrière, como jefe del laboratorio de la Clínica de enfermedades del sistema nervioso, bajo la dirección de Pierre Marie, decidió realizar su tesis sobre la sustancia negra, quizás por sugerencia del propio Marinesco con quien había trabajado una temporada en dicho laboratorio. La tesis fue titulada *Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson* y fue publicada en 1919.⁷⁰

La tesis se basó en el estudio de cincuenta y cuatro cerebros, nueve con enfermedad de Parkinson, tres con secuela de encefalitis letárgica y varios casos controles sin parkinsonismo. En seis de los casos de enfermedad de Parkinson, Tretiakoff encontró a nivel de la sustancia negra una marcada pérdida de las neuronas pigmentadas por la melanina, hinchazón de cuerpos celulares con núcleos excéntricos, algunas células con doble núcleo e hipertrofia con fragmentación de neurofibrillas intranucleares. En algunas de las células identificó unos cuerpos de inclusión a los cuales llamó cuerpos de Lewy, en alusión a unas inclusiones similares descritas siete años antes por Friedrich Lewy, en el núcleo dorsal del vago (ver más adelante). Tretiakoff concluyó que la sustancia negra se afectaba de manera constante en los parkinsonismos.

Los referentes europeos de entonces no se ponían de acuerdo sobre la importancia de los hallazgos de Tretiakoff. En Francia, Jean Lhermitte, prestigioso neurólogo, y Lucien Cornil, gran patólogo, dudaban inicialmente de esos hallazgos, pues ellos habían encontrado casos con marcada pérdida neuronal en la sustancia negra sin signos clínicos de parkinsonismo.⁷¹ Sin embargo, hacia 1925 y luego de nuevos estudios realizados en su propio laboratorio, Lhermitte se llegó a convencer de la relevancia de los hallazgos

de Tretiakoff y su relación con los parkinsonismos. Incluso, llegó a subrayar que la lesión hallada en la microscopía era incluso visible macroscópicamente, debido a la despigmentación de la sustancia negra.⁷²

Debe mencionarse que la degeneración neuronal y la infiltración celular de la sustancia negra se empezaba a apreciar en casos de parkinsonismo posterior a la encefalitis letárgica, lo cual fue señalado oportunamente por Marinesco y McIntosh.

El trabajo de Tretiakoff no era más que una tesis, la que usualmente quedaba en el ámbito académico y hospitalario, no se hacían reimpressiones y había sido escrito en francés, por lo tanto, no era de esperarse una repercusión fuera de Francia o del mismo París.

Unos de los libros más influyentes sobre los ganglios basales o núcleos grises centrales fue escrito por Charles Foix y Jean Nicolesco, en 1925,⁷³ Ellos concluyeron que, en la enfermedad de Parkinson, la sustancia negra mostraba cambios con atrofia, vacuolización, cambios neurofibrilares y cuerpos de Lewy. Similares hallazgos fueron encontrados también en el locus cerúleo, núcleo dorsal del vago y sustancia innominada; así, los hallazgos de Tretiakoff fueron reivindicados. Foix y los esposos Oscar y Cecile Vogt, en Berlín, sostenían que el globo pálido y el cuerpo estriado también se afectaban y con mayor gravedad en la enfermedad de Parkinson, lo que generó cierta confusión en el mundo científico. Sin embargo, este postulado quedó descartado con el trascurso de los años, sobre todo, por los estudios del influyente alemán Rolf Hassler, en 1938.⁷⁴ Es posible que los postulados de los esposos Vogt correspondieran a otros parkinsonismos degenerativos como, quizá, la atrofia multisistémica.

No obstante esto, grandes personalidades de entonces seguían restándole importancia al rol de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson. Fred Mettler, en Nueva York, señalaba que “atribuirle tal síndrome clínico complejo a una estructura tan pequeña y relativamente homogénea como la sustancia negra no pareciera ser lógico”.⁷⁵ De igual manera, el célebre Derek Denny-Brown, en 1962, en Boston, pensaba que las lesiones encontradas en el globo pálido de pacientes con Parkinson, como, por ejemplo, el *status cribosus*, explicaban los síntomas clínicos. Por cierto, luego se demostró que ese tipo de lesiones eran frecuentes en personas añosas y usualmente asintomáticas.⁷⁶

No deja ser curioso el hecho que diversas autoridades científicas con impecable reputación postulaban observaciones claramente contradictorias en torno a la sustancia negra y los parkinsonismos. Algunas décadas después, R. Scott y M. Netsky analizaron las posibles



Figura 5.
Despigmentación de
la sustancia negra
en la enfermedad de
Parkinson (colección
personal)

razones de estas contradicciones y señalaron como responsables a las diferentes técnicas histológicas empleadas para la fijación, sección, tinción y elección de las muestras y zonas para estudio; así como la variabilidad en la interpretación de los observadores de las piezas autopsiadas y los diferentes criterios clínicos empleados para la catalogación a los parkinsonismos.⁷⁷

Hacia 1955, Godwin Greenfield, el primer neuropatólogo del *National Hospital for Nervous Diseases de Queen Square*, en Londres, terminó por aceptar y dejar consignado en sus libros los hallazgos de Tretiakoff en relación a la enfermedad de Parkinson. Esto constituyó uno de los hitos neuropatológicos más importantes de la primera mitad del siglo XX,⁷⁸ y, aunque resistida y hasta negada por muchos, la evidencia era incontestable y terminó por ser aceptada. Se cumplía uno de los deseos de James Parkinson expresado en su obra, el que los futuros investigadores descifren dónde y cómo era la afectación patológica en esta enfermedad (Figura 5).

Sin embargo, y a pesar de lo esbozado por Bechterev, se estaba lejos aún de intuir una conexión anatómica entre la sustancia negra y el globo pálido. Esa demostración recién iba a establecerse con los descubrimientos bioquímicos sobre la dopamina, por Hornykiewicz y otros (ver más adelante).

Fritz Jakob Heinrich Lewy nació en Berlín, estudió medicina en las universidades de Berlín y Zúrich y se graduó en 1910. Entre los años 1910 y 1912, Lewy trabajó con grandes personalidades de entonces como Alois Alzheimer, Emil Kraepelin y Walter Spielmeier, en la Clínica Psiquiátrica Real de la Universidad de Múnich. Fue durante esta época que Lewy inició sus estudios morfológicos sobre la enfermedad de Parkinson. En 1912, Alzheimer fue nombrado jefe de Psiquiatría y director del Instituto Psiquiátrico de Breslau (en esa época, Breslau era parte del territorio alemán, ahora pertenece a Polonia) y llevó a Lewy con él para hacerse cargo del laboratorio de anatomía de esa institución.⁷⁹

Como parte de su investigación, Lewy estudió inicialmente veinticinco cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson que habían sido evaluados en el Hospital Municipal para los Insanos en Berlín y publicó sus hallazgos en el *Manual de Neurología de Max Lewandosky*, en 1912, uno de los textos sobre neurología más influyentes de la época.⁸⁰ Lewy describió unas peculiares inclusiones eosinofílicas concéntricas citoplasmáticas, de naturaleza proteica, que teñían densamente en el centro y poseían un halo más claro en la periferia. Estas inclusiones (llamadas, posteriormente, cuerpos de inclusión) fueron descritas en las células del núcleo motor dorsal del vago, el núcleo basal de Meynert, el globo pálido y los núcleos lateral y periventricular del tálamo. Asimismo, describió pérdida neuronal en los núcleos caudado y lenticular con cambios neurofibrilares en las células remanentes.⁸¹

Posteriormente, Lewy estudió sesenta cerebros adicionales empleando técnicas histológicas más sofisticadas y cuyos resultados fueron presentados en la reunión anual de la Asociación Alemana de Psiquiatras y Neurólogos, en 1913, en Breslau.⁸¹ Diez años más tarde, en 1923, publicó un extenso trabajo de casi setecientas páginas basado

en el estudio clínico realizado por el propio Lewy de más de ochenta pacientes con enfermedad de Parkinson, así como los correspondientes estudios anatomopatológicos. En esta publicación, amplió la descripción de esas inclusiones neuronales y especificó la presencia de las mismas en las células con melanina de los núcleos del tronco encefálico y, además, ratificó los hallazgos de Tretiakoff sobre la sustancia negra. Sin embargo, equivocadamente, pensaba que el globo pálido era también un lugar de afectación en la enfermedad de Parkinson.⁸²

A partir de 1937, Rolf Hassler, de Berlín, estudió con particular interés cómo se afectaba la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson. Un año después, Hassler encontró una clara afectación de manera preferencial de la zona compacta de la sustancia negra y en las células que contenían melanina del locus cerúleo y el núcleo dorsal del vago en los pacientes parkinsonianos.⁷⁴

En 1940, Rudolf Klaue, también patólogo de Berlín, confirmó los hallazgos de Hassler en pacientes con enfermedad de Parkinson y parkinsonismo posencefalítico, cuando también encontró marcada pérdida de células contenedoras de melanina en la sustancia negra y el locus cerúleo.⁸³ Asimismo, contradijo a Lewy en relación a las lesiones del estriado y globo pálido en la enfermedad de Parkinson; sugirió que quizás la población estudiada por Lewy era muy heterogénea, lo cual seguro era cierto. Klaue las atribuyó solo a cambios asociados a la edad y, al igual que Hassler, les dio a estas últimas una importancia marginal, mientras que ambos sostenían que la mayor importancia debiera dársele a la pérdida de las células en los núcleos del tronco encefálico antes señalados.

En 1953, apareció una muy influyente publicación escrita en idioma inglés, por J. G. Greenfield y Frances Bosanquet de *Queen Square*, en Londres. Ellos realizaron una revisión de lo publicado sobre el tema y, además, aportaron sus propias observaciones de diecinueve casos, las que ratificaron lo observado hasta la fecha. Es decir, despigmentación de la sustancia negra debida a la degeneración neuronal en casos de enfermedad de Parkinson y parkinsonismos posencefalíticos, presencia de cuerpos de Lewy en los casos típicos de enfermedad de Parkinson, sobre todo en neuronas que contenían melanina, y presencia de ovillos neurofibrilares sin placas seniles en los parkinsonismos posencefalíticos.⁸⁴

En aquellos años, aún no había sospecha que dichos cuerpos de inclusión pudieran ser encontrados en cerebros de personas que no presentaran ninguna forma de parkinsonismo

como se demostraría tiempo después. Es así que, en 1952, Beheim-Schwarzbach reportó haber encontrado cuerpos de Lewy, en el locus cerúleo, en diez de treinta cerebros de personas adultas mayores sin parkinsonismo.⁸⁵ En 1959, Lewis Lipkin, en Nueva York, reportó haber encontrado también dichas inclusiones en casi el 5 % de un total de más de doscientos cerebros control y, además, concluyó que, debido a las tinciones empleadas, se podía descartar la presencia de grasa, hierro o plomo y, por exclusión, se deduciría que la composición de dichas inclusiones correspondería a proteínas.⁸⁶ Los cuerpos de inclusión no se presentaban en neuronas sanas o normales, sino que se hallaban en neuronas bajo cierta forma de degeneración, con núcleo excéntrico, pérdida de la sustancia de Nissl, pérdida de melanina y vacuolización citoplasmática. No fue sino hasta 1965, en que, con el empleo de la microscopía electrónica, se determinó que dichas inclusiones estaban formadas por filamentos anormales.⁸⁷

En 1969, la patóloga estadounidense Lysia Forno observó la presencia de dichas inclusiones en cincuenta cerebros autopsiados que correspondían a casos control (sin presentar enfermedad de Parkinson ni parkinsonismo posencefálico) de un total de más de mil seiscientos casos, que correspondían a cerca del 5% de las autopsias de rutina.

Los hallazgos más importantes e interesantes de Forno en este trabajo fueron los siguientes: 1) la presencia de cuerpos de Lewy principalmente en personas mayores de sesenta años; 2) la localización preferencial en el tronco encefálico sobre todo en la sustancia negra, locus cerúleo y núcleo motor dorsal del vago; 3) en seis casos, encontró estos cuerpos de inclusión también en la corteza cerebral; 4) en más de la mitad de los cincuenta casos se encontró pérdida neuronal en núcleos pigmentados del tronco encefálico (sustancia negra y locus cerúleo); 5) un quinto de los casos presentaron clínicamente elementos que sugerían síntomas leves de parkinsonismo, aunque ninguno de ellos había sido diagnosticado como portador de parkinsonismo en vida; 6) los hallazgos encontrados en estos pacientes sin parkinsonismo frente a los casos con parkinsonismo clínicamente confirmado solo se diferenciaban en la gravedad de las lesiones.

Es así que a partir de este reporte se acuñó el término “cuerpos de Lewy incidentales”, sin embargo, Forno insistió en la relación entre la pérdida neuronal en núcleos pigmentados del tronco encefálico, la presencia de cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson y, por tanto, reconoció que los casos controles encontrados que contenían cuerpos de Lewy podrían tratarse de casos preclínicos, leves o tempranos de enfermedad de Parkinson.⁸⁸

De esta manera, se daban los primeros pasos para el concepto de fase premotora o prodrómica y, por tanto, que la enfermedad de Parkinson se iniciaría muchos años antes de la aparición de los síntomas motores.

En 1976, un grupo japonés encontró numerosos cuerpos de Lewy en la corteza cerebral, núcleos subcorticales y tronco encefálico, así como placas seniles y ovillos neurofibrilares en un paciente con un tipo raro de parkinsonismo y demencia, y sospecharon que se podría tratar de una nueva entidad o quizás de la coincidencia de una enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.⁸⁹ En 1978, Kenji Kosaka reportó tres casos más (uno de ellos previamente reportado en 1976) de autopsias con cuerpos de Lewy corticales, en ganglios basales y en tronco encefálico y con deterioro cognitivo asociado a rigidez.⁹⁰ Estos hallazgos no encontraron gran entusiasmo en la comunidad científica a pesar que Okasaki y col. ya habían reportado previamente dos casos similares, en Estados Unidos, en 1961.⁹¹

En 1979, se reportaron dos casos más de origen alemán que se sumaron a los reportados en 1978, en los que se encontró una distribución cortical de cuerpos de Lewy en pacientes con esta asociación de deterioro cognitivo y rigidez.⁹² Finalmente, en 1980, se reportó la distribución detallada de los cuerpos de Lewy en treinta y siete casos con “enfermedad con cuerpos de Lewy”, término propuesto por Kosaka, y, en 1984, el mismo Kosaka acuñó el término de “enfermedad difusa con cuerpos de Lewy”, cuando la predominancia de los cuerpos de inclusión era mayor en la corteza que en el tronco encefálico.^{93,94}

En 1989, Maurice Víctor y Raymond Adams, en la cuarta edición de su magistral texto *Principles of Neurology*, mencionaban ya un nuevo tipo de demencia, en la que las neuronas corticales contienen cuerpos de Lewy sin la presencia de placas seniles ni ovillos neurofibrilares.^{95,96} En los años 1990, se reconoció esta forma de demencia asociada a parkinsonismo y se propusieron los primeros criterios clínicos para su diagnóstico.^{97,98}

Sin embargo, la composición de los cuerpos de Lewy recién se conocería a mediados de la década de 1990 como se detallará más adelante.

La pandemia de encefalitis letárgica

8

Entre 1916 y 1917, aparecieron los primeros casos en Viena de una enfermedad que se propagaría en forma de pandemia, ocasionaría millones de víctimas en el mundo y a la que Constantin von Economo, neuropsiquiatra rumano nacionalizado luego como ciudadano austriaco, llamaría encefalitis letárgica. El primer reporte lo realizó en 1917 a propósito de siete casos, incluidas dos autopsias. En ellos evidenciaba lesiones localizadas principalmente en el tercer ventrículo, piso del cuarto ventrículo y el área de los núcleos oculomotores.⁹⁹ Lamentablemente, ese reporte fue escrito en alemán y por coincidir con el desarrollo de la Primera Guerra Mundial tuvo escasa difusión y, de hecho, recién fue traducido al inglés en 1968.

A fines de 1917, von Economo publicó un segundo reporte, en el que amplía la casuística observada y describe dos fases, una aguda y otra crónica, aunque usualmente resultaba difícil precisar el término de la primera y el comienzo de la segunda. La fase aguda se manifestaba por fiebre, delirio, alteraciones visuales y de la oculomotilidad, convulsiones y somnolencia. La fase aguda la dividió en tres formas clínicas: una somnolienta-oftalmopléjica, una hipercinética y una amioestática-acinética similar al parkinsonismo.¹⁰⁰ Luego de un periodo variable, que podía ser de meses a años, se presentaba la fase crónica con crisis oculógiras, alteraciones del sueño, manifestaciones psiquiátricas y trastornos del movimiento, principalmente parkinsonismo.¹⁰¹ Von Economo describió los hallazgos anatomopatológicos de un paciente y, además de lo descrito en su primer reporte, encontró gliosis en las paredes del tercer ventrículo y núcleos lenticulares, pero sin mencionar expresamente el daño de la sustancia negra como, posteriormente, fue demostrado por otros investigadores.

Ese mismo año de 1917, Jean René Cruchet, patólogo en Burdeos (Francia), reportó junto a F. Moutier y A. Calmettes, en la Sociedad Médica de los Hospitales de París,

cuarenta casos de encefalitis letárgica.¹⁰² En los meses siguientes se multiplicaron los reportes de casos en París y, en general, en Europa y pronto se confirmaría que una de las zonas cerebrales más afectadas era la sustancia negra.^{103,104}

La relación entre la encefalitis letárgica y el parkinsonismo habría sido señalada inicialmente por médicos británicos, entre 1918 y 1919, y también reportada en Estados Unidos, en 1920, en una clásica monografía escrita por Frederick Tilney y Hubert Shattuck Howe.¹⁰⁵ Hacia 1921 se aceptaba ya a nivel europeo y norteamericano el concepto de parkinsonismo posecefalítico.

Los primeros casos en América del Sur aparecieron en 1918, en Uruguay. Américo Ricaldoni, el fundador de la neurología uruguaya, escribió uno de los textos más importantes sobre esta entidad en América Latina.¹⁰⁶ Posteriormente, se reportaron casos en Brasil, Paraguay, Argentina y Chile.

En Perú, el primer caso reportado fue durante una sesión de la Academia Nacional de Medicina, en agosto de 1918, por Carlos Monge.¹⁰⁷ Luego, se reportó un caso por Julián Arce,¹⁰⁸ otro por Ernesto Odriozola¹⁰⁹ y tres más por Max González Olaechea.¹¹⁰ En 1920, la afamada revista *British Medical Journal* mencionaba a Perú, Argentina y Uruguay como los tres países latinoamericanos afectados por la encefalitis letárgica.¹¹¹

Hubo muchas extensas y completas monografías escritas en los años siguientes como, por ejemplo, aquella escrita por Charles Achard, en 1921 (en ella se mencionaba al Perú como país afectado por esta enfermedad);¹¹² una por Cruchet, profesor del hospital de Beaujon (Francia), en 1928, y una por el propio von Economo, en 1929.^{113,114} Todas ellas sirvieron para documentar lo que significó la pandemia de encefalitis letárgica y sus secuelas, en especial, neurológicas.

El pico máximo de casos, al menos en Estados Unidos, se dio hacia 1923 con aproximadamente 2 000 fallecimientos reportados.¹¹⁵ No hubo nuevos brotes después de 1926 y hacia 1935 la enfermedad prácticamente había desaparecido; sin embargo, casos esporádicos fueron reportados aún en la década de 1950. Se estima que aproximadamente un millón de personas fallecieron a nivel mundial a causa de esta enfermedad. En la actualidad, se acepta que aproximadamente entre el 60 % y el 85 % de pacientes con encefalitis letárgica desarrollaron parkinsonismo posecefalítico.¹¹⁶

Debe mencionarse que el epónimo de esta entidad fue materia de discordia en aquella década de 1920. Según la cronología oficial, el primer reporte lo realizó Cruchet el 1 de

abril de 1917 y fue publicado el 27 de abril, mientras que el reporte de von Economo fue leído el 17 de abril y publicado el 10 de mayo. Además, Cruchet aseguraba haber visto casos desde 1915, mientras que von Economo tuvo a su primer paciente a fines de 1916. Evidentemente, ninguno de estos grandes médicos estaba al tanto de lo realizado por el otro. Es cierto también que la comunidad médica francesa y, en general, la europea dieron mayor crédito a von Economo, quizás por haber sido quien más contribuyó a definir esta nueva entidad.¹¹⁷

Al día de hoy la causa de la encefalitis letárgica sigue siendo desconocida y aunque se presume una etiología viral (que hasta la fecha no ha podido ser demostrada), las causas tóxico-ambientales o, incluso, autoinmunes tampoco han podido ser descartadas.¹⁰¹ Y aunque provocó muchas secuelas neurológicas se acepta que el parkinsonismo posencefalítico fue la secuela más frecuente. Como fuere, este evento dio lugar a una exitosa novela escrita por Oliver Sachs titulada *Despertares (Awakenings)*, luego, convertida en película cinematográfica, basada en esta misteriosa entidad. Sin duda, es uno de los grandes misterios del siglo XX y volvió a poner a la enfermedad de Parkinson en el foco de la neurología.

Aunque el rol de las lesiones vasculares en ciertos parkinsonismos había sido comentado por Brissaud y otros a fines del siglo XIX e inicios del siglo XX, Pierre Marie describió el *état lacunaire*, en el que muchos síntomas y signos semejaban a los de un parkinsonismo.¹¹⁸ Nació así el concepto de parkinsonismo arterioesclerótico y, aunque controversial para muchos, constituyó uno de los principales diagnósticos diferenciales de los parkinsonismos hasta la década de 1960. Posteriormente, en la década de 1980, se adoptaría el término parkinsonismo vascular.

Los inicios del siglo XX fue una época en la que aún no se conocía el lugar ni el tipo de lesión patológica que generaba los síntomas de la enfermedad de Parkinson o de los parkinsonismos en general. Los trabajos de Tretiakoff y Lewy, que aparecerían entre los años 1910 y 1920, uno en francés y el otro en alemán, respectivamente, aún no eran muy difundidos o, incluso, aceptados por la comunidad científica de entonces. En aquella época, autores como Jean Lhermitte y Lucien Cornil, en París, insistían en la rareza de lesiones vasculares en el curso de una enfermedad de Parkinson, y, en la década de 1920, muchos autores se esforzaban en la diferenciación clínica entre la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos de origen vascular.

Lhermitte y Cornil, cuando estudiaron los síndromes parkinsonianos del adulto mayor, describieron un parkinsonismo característico de la parálisis pseudobulbar y uno característico de los estados lacunares. Según ellos, la presencia de signos pseudobulbares, los problemas esfinterianos y el compromiso intelectual permitían diferenciarlo de la enfermedad de Parkinson.¹¹⁹ Sin embargo, algunos autores de gran reconocimiento mundial como los esposos Cecile y Oscar Vogt, en Berlín, señalaron la existencia de lesiones vasculares en los ganglios basales en casos de enfermedad de Parkinson. Ellos, sobre todo, describieron múltiples tipos de lesiones estriatales que llevaban a un “estado

de desintegración” e intentaron relacionar la dilatación de los espacios perivasculares en el estriado (*état criblé*) con la génesis de la enfermedad de Parkinson.¹²⁰

Es en ese contexto histórico en el que MacDonald Critchley, en Londres, prestó atención a una variedad de parkinsonismos por lesiones “arterioescleróticas”. Sin duda, su trabajo de 1929 fue la primera gran síntesis sobre el tema, en la que presentó su experiencia, una abundante revisión de la literatura aunque con pocos casos personales ilustrativos.¹²¹ En ese trabajo se definió cinco variantes clínicas de parkinsonismo arterioesclerótico, según los signos neurológicos predominantes: marcha a pequeños pasos con rigidez; síndrome pseudobulbar con o sin signos piramidales; demencia e incontinencia urinaria; signos piramidales sin síndrome pseudobulbar; síndrome cerebeloso.

Autores como Fenelon y Houeto criticaron enérgicamente el trabajo de Critchley, por diferentes razones como, por ejemplo, lo arbitrario de la decisión de dividir en cinco subtipos, la ausencia de una clara diferenciación clínica del parkinsonismo arterioesclerótico frente a la enfermedad de Parkinson, los escasos casos anatomopatológicos presentados, la poca importancia semiológica brindada a la bradicinesia en relación a la rigidez y la no aclaración de la diferencia que podría existir con los síndromes lacunares descritos años antes por Pierre Marie o Jean Lhermitte.

Eran tiempos en que poco se sabía sobre los factores de riesgo cardiovasculares y la repercusión en la circulación cerebral, nada sobre la real etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson, además, de la ausencia de neuroimágenes y, por tanto, en aquellas épocas, solo se podía contar con el método clínico-patológico.

En la década de 1980, el interés en mejorar el diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson y el de otros parkinsonismos renació y se promovió el empleo del término parkinsonismo vascular en vez de parkinsonismo arterioesclerótico.^{122,123} Asimismo, tuvo que pasar medio siglo desde la descripción de Critchley, para que diversos autores propusieran una serie de criterios clínicos que no solo le dieran identidad clínica propia, sino que también la diferenciara de la enfermedad de Parkinson. A pesar de esto, el parkinsonismo vascular no ha sido aún definido con precisión.¹²⁴ Algunos autores inciden en que el parkinsonismo vascular tendría un mayor compromiso de la marcha, por mayor afectación de los miembros inferiores (conocido como *lower body parkinsonism*); menos incidencia de temblor de reposo; presencia indiscutible de factores de riesgo cardiovascular, incluso, antecedentes de ictus, y pobre respuesta a la levodopa.^{125,126}

En cualquier caso, el concepto de parkinsonismo vascular sigue siendo un tema controversial, debido a la terminología imprecisa, ausencia de estrictos criterios y heterogeneidad de los cuadros clínicos, datos patológicos y neuroimagenológicos, por lo que muchos autores cuestionan, incluso, la real existencia de esta entidad.¹²⁷

Y se llega a la segunda mitad del siglo XX

10

En la segunda mitad del siglo XX confluyeron una serie de investigaciones realizadas por diversas disciplinas como la bioquímica cerebral y la neurofarmacología; se describieron nuevos tipos de parkinsonismos; aparecieron nuevos exámenes auxiliares como la tomografía o resonancia, que permitieron visualizar mejor ciertas estructuras cerebrales; y, en fin, la neurocirugía empezó a ocupar un lugar importante en el manejo de esta enfermedad. Como se verá más adelante muchos de estos nuevos hallazgos se dieron particularmente en el periodo 1960-1970 y, seguramente, por esto, Niall Quinn, eminente neurólogo de Londres, se refirió a la década de los años 1960 como “la más importante década de los ganglios basales”.¹²⁸

En el siglo XIX, el diagnóstico diferencial de la parálisis agitante, básicamente en su forma tremolante, se hacía con la esclerosis múltiple, diferenciación que supo precisar el grupo de Charcot, en La Salpêtrière. En la primera mitad del siglo XX se añadieron al diagnóstico diferencial los parkinsonismos posencefálicos y los parkinsonismos arterioescleróticos. En la segunda mitad del siglo XX, como se verá en los siguientes capítulos, se agregarían los parkinsonismos farmacológicos y los parkinsonismos atípicos. Además, y siempre en el campo clínico, el gran estudio de Hoehn y Yahr permitió establecer la progresión de los síntomas motores y propuso un estadiaje clínico que luego se convertiría en una de las escalas más usadas para la enfermedad de Parkinson.

El descubrimiento de la levodopa probablemente fue el hito más importante en la historia de esta enfermedad. No solo marcó un antes y después en la evolución y la sobrevida de esta enfermedad, sino porque fue el resultado de años de investigación en torno a la bioquímica cerebral, y, además, se pudo desarrollar fármacos como los agonistas dopaminérgicos o los inhibidores de las enzimas monoamino-oxidasa B y de la catecol-orto-metil-transferasa.

La levodopa generó que la neurocirugía en Parkinson tuviera dos momentos importantes. El primero correspondió a sus orígenes con las primeras cirugías estereotáxicas, en las décadas de 1950 y 1960, y que se detuvo bruscamente al descubrirse la levodopa. Sin embargo, la aparición de complicaciones motoras a largo plazo generadas por esta droga reimpulsó un segundo momento en la década de 1990 y que no cesa hasta la fecha en su evolución.

El fortuito y desafortunado parkinsonismo ocasionado por la droga sintética ilegal 1-metil-4-fenil-6-tetrahidropiridina (MPTP) permitió el desarrollo de modelos animales de parkinsonismo, que ayudaron a comprender mejor el rol de los ganglios basales en la función motora normal y anormal.

El descubrimiento del primer gen relacionado a la enfermedad de Parkinson sucedió a mediados de la década de 1990, desde entonces casi una veintena de genes han sido identificados y relacionados a la patogenia de la enfermedad de Parkinson, lo que ha contribuido a conocer lo que ocurriría a nivel celular.

Finalmente, otro evento importante en el ámbito de las neurociencias aconteció el 25 de julio de 1990, cuando George H. W. Bush firmó una Declaración Presidencial que establecía a la década de 1990 como la “Década del Cerebro”. Un gran esfuerzo de investigación a nivel nacional para tratar de entender cómo se organiza el cerebro (el sistema nervioso), cómo funciona, cómo falla en su función, y qué se puede hacer para prevenir y tratar su disfunción. La ejecución de las acciones pertinentes fueron encargadas al *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) y al *National Institute of Mental Health* (NIMH).¹²⁹ La enfermedad de Parkinson no figuraba en el listado de trastornos neurológicos priorizados, mas si llegaría a beneficiarse, pues se impulsaba el estudio de la genética, las neuroimágenes, los neurotransmisores y receptores cerebrales y el desarrollo de nuevos tratamientos, incluida la terapia génica.

La década de 1950 fue llamada la década de oro de la psicofarmacología, debido a la proliferación de sustancias sintéticas para el control de los pacientes psicóticos. A fines de la década de 1940, se sintetizaron numerosas drogas de la familia de las fenotiazinas (conocidas muchos años antes por sus propiedades colorantes, antisépticas y antihelmínticas) pero con propiedades antihistamínicas como por ejemplo la difenhidramina o la prometazina, que apareció en 1946. La prometazina, cuando se constató que tenía además efectos sedantes, fue empleada por Henri-Marie Laborit, un cirujano naval francés que buscaba un método que previniera el choque quirúrgico. Es así que se revisaron las fenotiazinas existentes hasta entonces y que tuvieran propiedades antihistamínicas y se identificó a la promazina.

En 1950, se sintetizó un derivado clorado de la promazina y Laborit lo empleó en un gran número de pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas y observó que no solo se encontraban mucho mejor durante y después de la intervención, debido a la acción antichoque, sino que también se encontraban bastante más relajados y tranquilos en el periodo previo al acto quirúrgico, periodo al que se asocia un intenso estrés y una marcada ansiedad. Laborit intuyó entonces que este fármaco podría ser de utilidad en el campo de la psiquiatría y convenció a sus colegas del servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Val-de-Grâce, en París, para que ensayasen el fármaco en pacientes psicóticos. En enero de 1952, este fármaco fue administrado por primera vez a un paciente psiquiátrico y se observó resultados bastante favorables. El nuevo fármaco se denominó clorpromazina y fue comercializado en Francia por Rhône-Poulenc, a partir de 1952, bajo el nombre comercial de Largactil® (años después como Thorazine®, en Estados Unidos). Debe mencionarse que en 1953 se empezó a comercializar la reserpina (Serpasol®, Geigy), sustancia procedente de *Rawolfia serpentina* y que también se empleaba en pacientes con trastornos mentales.

Pronto comenzaron a aparecer publicaciones científicas sobre la experiencia clínica en psiquiatría con la clorpromazina, entre los que hay que destacar los trabajos pioneros de los franceses Jean Delay y Pierre Deniker, del Hospital Santa Ana, en París. La influencia de ellos fue decisiva en el futuro de la psiquiatría y la psicofarmacología, ya que no solo evaluaron la importancia terapéutica de la clorpromazina, sino que la propagaron ampliamente y desarrollaron las primeras pautas para la administración de este primer psicofármaco. En 1952, Delay y Deniker hacen una descripción del cuadro clínico ocasionado por la clorpromazina caracterizado por “enlentecimiento motor, indiferencia afectiva y neutralidad emocional” al que denominaron síndrome neuroléptico. En 1955, Delay propuso ante la Academia Nacional de Medicina de Francia se considerase el término “neuroléptico” (del griego: “que toma el nervio”) para designar a la clorpromazina y a todos los fármacos que exhibían, como la reserpina, un efecto similar en referencia a la reducción de la agitación (neurolepsia), así como al enlentecimiento motor que ocasionaban.¹³⁰

El advenimiento de la clorpromazina supuso, pues, una auténtica revolución farmacológica y no solo introdujo un abordaje selectivo y eficaz para los pacientes esquizofrénicos, sino que abrió las puertas a la síntesis de numerosos fármacos destinados al tratamiento de los trastornos mentales y, por ende, al inicio de la era psicofarmacológica. De esta forma, siglo y medio después de que Philippe Pinel liberara físicamente de las cadenas a los “alienados” del Hospital de la Salpêtrière, los psiquiatras franceses volvieron a liberar a los pacientes psiquiátricos del tormento del internamiento en manicomios, esta vez mediante una herramienta farmacológica, la clorpromazina. En palabras de Edward Shorter, “la clorpromazina inició una revolución en la psiquiatría comparable con la introducción de la penicilina en la medicina general”.¹³¹ Hacia 1955 se aceptaba que dos sustancias, la reserpina y la clorpromazina, habían cambiado totalmente la práctica psiquiátrica.^{132,133}

Sin embargo, en 1954, Felix Labhardt describió un síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con clorpromazina.¹³⁴ Poco después, Heinz Edgar Lehmann y G. Hanrahan, en el primer estudio estadounidense al respecto, también comunicaron la aparición de estos efectos, sobre todo con dosis altas. Los pacientes descritos presentaban una inhibición motora, una caminata inestable y una ausencia de expresión facial, situación que recordaba a los pacientes con enfermedad de Parkinson.¹³⁵ El primer reporte formal de una disfunción extrapiramidal fue publicado, en 1954, por Hans Steck, de Lausana, Suiza, y señalaba que estos cuadros extrapiramidales, de carácter reversible y también ocasionados por la

reserpina, eran similares a los procesos irreversibles de la encefalitis letárgica y fueron atribuidos a una acción de la droga sobre el sistema extrapiramidal y diencefálico.¹³⁶ En 1955, el mismo Steck reportó una incidencia de síndrome extrapiramidal inducido por clorpromazina de poco más del 40 % en una gran serie de pacientes.¹³⁷

Delay también había observado la aparición de parkinsonismo, el que estaba relacionado a la dosis administrada. Delay y Deniker promovían el uso de dosis altas para el manejo de los cuadros psicóticos y consideraban, al igual que prestigiosos psiquiatras de la época como el suizo Steck y el alemán H.J. Haase, que la impregnación neuroléptica con efectos extrapiramidales era una condición imprescindible para lograr la eficacia antipsicótica de la clorpromazina. Se llegó a emplear dosis de 1 000 a 2 000 mg al día.^{138,139}

Pocos años después, en 1958, se sintetizó en Bélgica el más potente de los tranquilizantes descubiertos hasta entonces, el haloperidol (Haldol®, Janssen), un derivado de la 4-fluorobutirofenona, con una actividad antipsicótica más de cincuenta veces superior a la de la clorpromazina. Además, su inicio de acción era más rápido y su duración más prolongada.

En 1961, Ayd publicó los primeros datos epidemiológicos sobre los efectos adversos extrapiramidales ocasionados por los neurolépticos.¹⁴⁰ Simultáneamente el grupo de Sigwald, en Francia, y de Uhrbrand y Faurbye, en Dinamarca, comunicaron las primeras descripciones de efectos extrapiramidales a largo plazo de la terapia neuroléptica, incluso tras la suspensión, se trataba básicamente de cuadros de discinesia tardía.

Debe decirse que por largos años hubo algo de desinterés, desidia y hasta desconocimiento entre los que prescribían estas drogas en relación a la presencia de efectos extrapiramidales, principalmente parkinsonismo.¹⁴¹

En la actualidad, la lista de medicamentos con capacidad de inducir parkinsonismo es amplia. Siguen figurando como los más frecuentes los neurolépticos clásicos y sus derivados con otras propiedades como la metoclopramida y ciertos bloqueadores de canales de calcio (flunarizina, cinarizina, etc.). Los neurolépticos atípicos también inducen parkinsonismo, aunque en una menor proporción.

El parkinsonismo medicamentoso sigue siendo frecuente, sobre todo en adultos mayores, y quizás constituya la primera causa de parkinsonismo secundario en la actualidad. En ocasiones, es difícil la diferenciación clínica entre una enfermedad de Parkinson y este tipo de parkinsonismo.¹⁴²

En el mes de abril de 1963, en la revista *Archives of Neurology*, John Steele, J. Clifford Richardson y Jerzy Olszewski, del Hospital General de Toronto, publicaron el artículo “*Progressive supranuclear palsy*”, con el subtítulo “*A heterogeneous degeneration involving the brain, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia*”. El trabajo había sido presentado un año antes tanto en la reunión anual de la Asociación Neurológica Americana como en la reunión de la Asociación Americana de Neuropatólogos.

En ese entonces, Steele era residente de neuropatología; Richardson, profesor de medicina y Olszewski, profesor de neuropatología. El trabajo consistió en la descripción clínica de nueve casos de los cuales siete tuvieron un desenlace fatal al momento de la confección del artículo, cuatro casos tuvieron un estudio neuropatológico detallado y tres un estudio neuropatológico parcial. El primer caso había sido evaluado por Richardson, en 1955, y, hacia 1960, cuatro casos ya habían fallecido y las autopsias habían sido realizadas. Los neuropatólogos del Instituto Banting, en Toronto, encontraron una difusa degeneración neurofibrilar neuronal y concluyeron que podía tratarse de casos de parkinsonismo posencefalítico.

Debido a su gran experiencia como neurólogo y haber visto muchos casos de parkinsonismo posencefalítico, Richardson disintió de ese diagnóstico y solicitó a Olszewski, recién nombrado profesor de neuropatología en el Instituto Banting, que reevalúe las piezas anatómicas. Olszewski aceptó y solicitó que el becario de primer año en neuropatología, John Steele, le asista con la descripción de los hallazgos que se suscitasen. Para 1962, ya contaban con siete cerebros con similar cuadro clínico. Los principales hallazgos fueron la degeneración neurofibrilar neuronal, la pérdida neuronal, gliosis fibrilar y desmielinización a predominio de áreas subcorticales, tronco encefálico y núcleos cerebelosos.¹⁴⁴

W. J. C. Verhaart, en Holanda (1958), Adolfo Brusa, en Italia (1961), y M. A. Neumann, en Estados Unidos (1961), habían reportado casos similares previamente y consideraban que se trataba de una degeneración neuronal sistémica, aunque heterogénea.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Cuando los casos de Steele, Richardson y Olszewski fueron presentados de forma oral, emplearon el mismo término de degeneración sistémica heterogénea. No obstante, para la publicación, Richardson sugirió denominar parálisis supranuclear progresiva a esta nueva entidad, aunque, en el subtítulo, mantuvo el concepto de degeneración heterogénea. La publicación fue extensa y prolija con múltiples dibujos anatómicos y muchas fotos de los hallazgos microscópicos así como una descripción clínica completa de cada caso, incluidas muchas fotos de los mismos. Fue André Barbeau, en 1965, quien propuso que el término parálisis supranuclear progresiva debiera reemplazarse por el de enfermedad de Steele, Richardson y Olszewski. De hecho, ambos términos han sido usados por décadas.

En 1900, Joseph Jules Dejerine y su discípulo André Thomas, del Hospital de la Salpêtrière, en París, describieron dos pacientes varones, de mediana edad, sin antecedentes familiares similares, que presentaron un nuevo síndrome caracterizado por ataxia y disartria, uno de ellos con síntomas de tipo “desvanecimientos”. Fallecieron a los pocos años de iniciado el cuadro y en uno de ellos se pudo realizar el estudio anatomopatológico, en el que se encontró marcada atrofia del cerebelo, con pérdida de células de Purkinje y atrofia de la protuberancia, olivas inferiores y corteza cerebral.

Dejerine y Thomas, en ese entonces, nombraron a esta condición como atrofia olivopontocerebelosa (conocida en la actualidad como atrofia multisistémica del tipo cerebelosa –AMS-C–) y publicaron los hallazgos en la revista *Nouvelle Iconographie de La Salpêtrière*.¹⁴⁸ No existe reporte en esa autopsia sobre la sustancia negra ni los ganglios basales. Debido a su carácter esporádico, Dejerine y Thomas consideraron que era una entidad diferente a las ataxias hereditarias del tipo Friedreich, Pierre Marie o Menkes descritas hasta esa fecha. En los años siguientes, aparecieron reportes similares en los que al cuadro clínico se le adicionaban síntomas extrapiramidales. En 1948, Critchley y Greenfield reconocieron de manera definitiva a la atrofia olivopontocerebelosa esporádica como una entidad específica.¹⁴⁹

En 1961, Raymond Delacy Adams (Boston, Estados Unidos), Ludo van Bogaert (Amberes, Bélgica) y Henry van der Eecken (Gand, Bélgica) reportaron de manera conjunta, en la revista *Psychiatria et Neurologia*, el artículo en francés “*Dégénérescences nigro-striées et cerebello-nigro-striées*”, a propósito de cuatro casos con estudio clínico y anatomopatológico. Los tres primeros casos eran formas esporádicas de una rigidez extrapiramidal considerada, al inicio, como enfermedad de Parkinson y ocasionada por una degeneración nigroestriatal, con predominancia en el putamen, sustancia negra y, en menor proporción, en el globo pálido, núcleo caudado y núcleo subtalámico de Luys. El cuarto caso correspondería a una forma familiar de atrofia olivopontocerebelosa.¹⁵⁰

En 1964, los mismos tres autores, Adams, van Bogaert y van der Eecken, publicaron, en la revista *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, el artículo “*Striato-nigral degeneration*”, sobre los tres casos iniciales esporádicos más un nuevo caso de características similares y siempre considerado de manera errónea como una enfermedad de Parkinson. Todos estos casos tuvieron una sobrevida de muy pocos años. Esta vez, según lo afirmaban en el artículo, reportaron estos casos en lengua inglesa para que la descripción de esta nueva entidad con marcada degeneración nigroestriatal tenga una mayor difusión y sea mejor reconocida.¹⁵¹

George M. Shy y Glenn A. Drager, de Bethesda, Estados Unidos, en 1960, en la revista *Archives of Neurology*, publicaron dos casos muy bien documentados por la clínica y uno, por la patología. Este último era un cuadro caracterizado por una importante insuficiencia autonómica con hipotensión postural, incontinencia urinaria, impotencia y parkinsonismo.¹⁵² Ellos completaron su artículo con una revisión de cuarenta casos similares publicados previamente y que corresponderían a una descripción similar a la que hacían ellos. Sin bien los mareos y el síncope podrían ser los síntomas más relevantes, los síntomas iniciales en varones fueron la impotencia, pérdida de la libido y dificultades urinarias y en las mujeres fueron la fatigabilidad, mareos e intolerancia al calor. Desde entonces se conoció a esta entidad como el síndrome de Shy-Drager.

En 1969, J. G. Graham y D. R. Oppenheimer, de Oxford, fueron los primeros en acuñar el término atrofia múltiple de sistemas (en la actualidad, más conocido como atrofia multisistémica), en un artículo titulado “*Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy*”.¹⁵³ En este artículo reportaron un paciente varón de sesenta años con características del síndrome de Shy-Drager, que incluía hipotensión ortostática,

incontinencia e impotencia. Posteriormente, desarrolló una ataxia cerebelosa la que empeoró marcadamente con el consumo de tabaco. El cuadro progresó rápidamente y se produjo la muerte antes de los cuatro años de iniciada la enfermedad. La patología evidenció degeneración neuronal selectiva en múltiples sitios del sistema nervioso central y falla autonómica por pérdida neuronal de las columnas intermediolaterales de la médula espinal. Finalmente, los autores señalaron lo siguiente:

*“lo que se necesita es un término general que abarque esta colección de degeneraciones multisistémicas progresivas presentes que se superponen... Lo que deseamos evitar es la multiplicación de nombres para estas entidades que de hecho no son más que la mera expresión de atrofia neuronal en una variedad de combinaciones superpuestas. Por tanto proponemos el término atrofia múltiple de sistemas para abarcar al grupo entero”.*¹⁵³

En 1972, R. Bannister y D. R. Oppenheimer publicaron en la revista *Brain* el artículo “*Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure*” y, básicamente, lo que quisieron proponer fue la identificación de tres entidades distintas bajo un solo término: la insuficiencia autonómica pura asociada a cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson con insuficiencia autonómica y la atrofia multisistémica.¹⁵⁴ Sin embargo, para fines de la década de 1980 aún persistía cierta confusión en el mundo médico sobre lo que realmente abarcaba el término atrofia multisistémica.¹²⁸ Y es que en esos años la distinción clínica y nosológica de la enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y parálisis supranuclear progresiva era poco clara para la mayoría de neurólogos.

Niall Quinn, luego de un seguimiento clínico y patológico de muchos años en la clínica de trastornos del movimiento del profesor David Marsden, en el *King's College Hospital*, en Londres, en 1989, escribió un artículo donde, finalmente, trató de aclarar los conceptos. El artículo se publicó en la revista *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* y se tituló “*Multiple system atrophy - the nature of the beast*”. En él se propusieron los primeros criterios para el diagnóstico de atrofia multisistémica,¹⁵⁵ los cuales fueron actualizados, posteriormente, en 1999, en 2008 y en 2022.

Ese mismo año de 1989, Matyas Papp, en Budapest, y Jakob Kahn y Peter Lantos, en Londres, publicaron un trabajo neuropatológico fundamental. En este, por primera vez, se describieron unas inclusiones citoplasmáticas oligodendrogliales encontradas en todos los casos de atrofia multisistémica, independientemente de si habían sido diagnosticados en vida como síndrome de Shy-Drager, degeneración estrionígrica o atrofia olivopontocerebelosa.

Con el hallazgo de Papp, Kahn y Lantos se confirmaba, desde el punto de vista patológico, la impresión clínica que las tres entidades eran una sola enfermedad.¹⁵⁶ Nueve años después, en 1998, se descubriría que los cuerpos y neuritas de Lewy de la enfermedad de Parkinson contenían sinucleína alfa y ese mismo año se confirmaría que las inclusiones citoplasmáticas oligodendrogiales también contenían sinucleína alfa, por lo que se introdujo el término sinucleinopatías alfa.¹⁵⁷

La historia de la dopamina se remonta a 1910, cuando fue sintetizada por George Barger y James Ewens, en los laboratorios Wellcome, en Londres. Al inicio, la dopamina fue llamada 3,4-dihidroxi-beta-feniletilamina, para luego ser rebautizada como hidroxitiramina.¹⁵⁸ El nombre “dopamina” fue sugerido muchos años después por Henry Dale (Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1936, descubridor del neurotransmisor acetilcolina), para enfatizar su relación química con la Dopa.^{159,160}

Un año después, en Berlín, Casimir Funk sintetizó la forma racémica D,L-dopa (dihidroxifenilalanina).¹⁶¹ Durante largo tiempo, la dopamina fue considerada una sustancia natural, biológicamente activa, presente en humanos y animales, sobre todo, en el sistema nervioso autónomo, y se asumía que era un metabolito intermedio de la síntesis de la noradrenalina y adrenalina.

En 1913, Marcus Guggenheim logró aislar la L-dopa (levodopa) de los frutos de *Vicia faba* (haba), planta herbácea de la familia *Fabaceae*, y postuló que este aminoácido podría ser un precursor de la adrenalina. Fue licenciada por el laboratorio Hoffmann-La Roche, sin embargo, no se le encontró ningún uso clínico. En 1921, finalmente, la levodopa logró ser sintetizada.

Entre 1937 y 1939 sucedieron dos hitos de gran importancia que contribuyeron a entender la bioquímica de los neurotransmisores. Hermann Blaschko, en Cambridge, descubrió a la monoamino-oxidasa como mecanismo de degradación de las aminas y Peter Holtz, en Berlín, descubrió la enzima dopa-descarboxilasa, la cual convierte la levodopa en dopamina.^{162,163}

Un paso que aún se desconocía en la síntesis bioquímica de la dopamina y otras catecolaminas era saber cómo se formaba la L-dopa. En 1964, se descubrió que la tirosina-hidroxilasa permitía el paso de L-tirosina a L-dopa.

A inicios de la década de 1950 se había establecido la presencia de dopamina en las glándulas adrenales, la orina, corazón, ojos y en el cerebro, por ese entonces, se le llamaba “encefalina” (Figura 6).¹⁶⁴

En 1957, Kathleen Montagu, en Londres, y, pocos meses después, Hans Weil-Malherbe y A. D. Bone, en Essex, Inglaterra, demostraron la presencia de dopamina en el cerebro de mamíferos e, incluso, en un cerebro humano.¹⁶⁵ Un año después, el grupo de Arvid Carlsson, en Lund, Suecia, confirmó ese hallazgo, aunque con el empleo de una técnica diferente y más específica. Por esos años, varios grupos se habían enfocado en estudiar la inducción de parkinsonismo en ratas y conejos, mediante el empleo de la reserpina, que se constituyó en el primer modelo animal de parkinsonismo experimental. Carlsson y col. demostraron que el parkinsonismo inducido por reserpina en ratas resultaba de la deficiencia de una catecolamina cerebral, que actuaba como un neurotransmisor, y que ese estado se revertía con la administración de Dopa intravenosa.^{166,167} Posteriormente, se demostró que la Dopa restituía los niveles cerebrales de dopamina, mas no de serotonina o noradrenalina, lo que indicaba que la depleción de dopamina sería la causa del parkinsonismo en los animales tratados con reserpina.

En 1959, Ake Bertler y Evald Rosengren identificaron la localización regional de dopamina en el cerebro de perros y otros mamíferos, donde el 80 % de la dopamina total se encontraba en el estriado (núcleo caudado y putamen) y propusieron que la dopamina tendría una función por sí misma y no como metabolito intermediario y, dada su abundante localización en el estriado, tendría un rol en los trastornos del movimiento.¹⁶⁸

Poco tiempo antes, Isamu Sano y col., en Japón, habían demostrado también la distribución de la dopamina y noradrenalina en el cerebro de humanos.¹⁶⁹ Luego, en

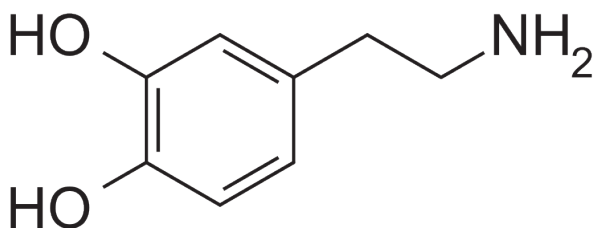


Figura 6. Estructura química de la dopamina.

1960, reportaron haber administrado D,L-dopa intravenosa a algunos pacientes con enfermedad de Parkinson y solo obtuvieron un breve alivio de la rigidez y el temblor, por lo que concluyeron que, quizás, el tratamiento con Dopa no tendría ninguna utilidad práctica.¹⁷⁰

Oleh Hornykiewicz había estudiado, de 1952 a 1958, la dopamina y la L-dopa en su laboratorio de Viena y, posteriormente, en Oxford, por tanto, aunque sus efectos fisiológicos recién empezaban a conocerse, no le eran moléculas desconocidas. Entre fines de 1959 e inicios de 1960, Hornykiewicz y su colaborador Herbert Ehringer demostraron en estudios *post mortem*, y de manera inequívoca, la disminución de dopamina en el núcleo caudado y putamen de dos pacientes con enfermedad de Parkinson y en cuatro con parkinsonismo posencefalítico. Hallaron valores de hasta la décima parte de los de controles sanos y, aunque la publicación fue hecha en alemán, en la *Revista Oficial de la Sociedad Médica de Viena*, es uno de los trabajos científicos más citados en la historia de la investigación de esta enfermedad.^{171,172}

Poco tiempo después, en 1961, en Montreal, los investigadores Theodore Sourkes, Gerard Murphy y el neurólogo André Barbeau observaron una excreción reducida de dopamina en la orina de pacientes con enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos en comparación con controles sanos o pacientes con enfermedades de los ganglios basales diferentes a los parkinsonismos y publicaron estos hallazgos en la prestigiosa revista *Science*.¹⁷³

El parkinsonismo generado por la reserpina en pacientes con trastornos psiquiátricos fue abordado por Rudolf Degkwitz y col., en Frankfurt. En 1958, con base en los resultados de los estudios en animales empezaron a administrar dosis bajas de levodopa, por vía intravenosa, aunque sin mayores beneficios.¹⁷⁴ Por otro lado, casi en paralelo, Patrick McGeer y col., en Vancouver, ensayaron con altas dosis de D,L-dopa, oral, en pacientes con parkinsonismo inducido por reserpina y fenotiazinas también sin obtener mayores beneficios.¹⁷⁵

En 1961, Hornykiewicz, que para ese entonces trabajaba en el Instituto de Farmacología bioquímica de Viena, le propuso al neurólogo Walther Birkmayer administrar levodopa, un precursor de la dopamina que sí atravesaba la barrera hematoencefálica, a pacientes con enfermedad de Parkinson que residían en el Hogar municipal para ancianos en Lainz, Viena. Esto lo hizo con base principal en los hallazgos de Bertler y Rosengren

y en sus propios trabajos previos. Iniciaron con dosis de 50, 100 y 150 mg de levodopa, intravenosa, en veinte pacientes. Se reportó un beneficio notable, aunque transitorio, en la movilidad de los pacientes, y también señalaron que a mayor dosis de levodopa, la eficacia sobre la acinesia era mayor.¹⁷⁶

Ese año, Barbeau y col. decidieron administrar pequeñas dosis, 200 mg, de levodopa, por vía oral. También demostraron una mejoría transitoria del parkinsonismo, en especial, de la rigidez.¹⁷⁷ De esa manera, importantes eventos en relación al uso de Dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson se venían dando de manera paralela en tres países diferentes: Canadá, Austria y Japón, lo que despertó cierto interés en la comunidad científica.

Para el año 1964, Birkmayer y Hornykiewicz habían tratado alrededor de dos centenas de pacientes con beneficios variables. Los primeros comentarios luego de la administración en los primeros pacientes fueron los siguientes:

*“el efecto de la primera administración intravenosa de levodopa generó en breve una completa abolición o alivio sustancial de la acinesia. Pacientes postrados en cama fueron capaces de pararse, aquellos que no podían levantarse de la posición sentada pudieron hacerlo y aquellos que no podían caminar estando de pie lo lograron e incluso pudieron correr o saltar”.*¹⁷⁸

Para ese entonces y con todos los hallazgos antes mencionados, la comunidad científica aún era escéptica y cuestionaba la validez de todos estos hallazgos y su relevancia clínica. Diversos grupos empezaron ensayos con L-dopa o D,L-dopa, sea por vía intravenosa u oral, con resultados contradictorios y, quizás, en la mayoría de ellos sin beneficios claros. Los dos primeros ensayos doble ciego fueron realizados por C. Fehling, en 1966, en Suecia, y por U. K. Rinne y V. Sonninen, en 1968, en Finlandia, sin beneficios reportados.^{179,180}

Hornykiewicz y su equipo demostraron que la deficiencia de dopamina en los ganglios basales era casi exclusividad de la enfermedad de Parkinson, mas no de otras enfermedades que afectaban esas estructuras como por ejemplo la enfermedad de Huntington. De otro lado, para descartar que la deficiencia de dopamina sea un artefacto *post mortem*, Bernheimer, del grupo de Hornykiewicz, determinó los niveles de ácido homovanílico, los cuales estaban también disminuidos, lo que no sucedía en personas fallecidas con otra patología diferente a la enfermedad de Parkinson.

En 1962, Barbeau postuló la hipótesis de que en el estriado habría dos sistemas apareados de neurotransmisores: la dopamina y la acetilcolina, por un lado, y la serotonina y la histamina, por el otro. Y, según la intensidad del disturbio que afecte con predominio

de uno u otro de esos dos sistemas, los síntomas parkinsonianos variarían en proporción relativa si hubiese más temblor o rigidez.¹⁶⁷ El aparente equilibrio en el estriado (y desequilibrio en los pacientes con Parkinson) entre la dopamina y la acetilcolina sería un concepto demasiado simplista para explicar la fisiopatología de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson; sin embargo, tuvo vigencia por muchos años en la comunidad científica hasta el descubrimiento de nueva evidencia a fines de la década de 1980.¹⁸¹

Un hito importante sucedió en 1964, cuando G. Barolin y col. demostraron la relación entre la deficiencia de dopamina en el estriado y los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, así como el grado de deficiencia en relación a la gravedad de los síntomas.¹⁸² Esta relación fue corroborada años después en grandes series de pacientes.¹⁸³

Para entonces, muy poco se conocía sobre la localización celular (neuronas o células gliales) de la dopamina y otros neurotransmisores en los ganglios basales. Con estudios *post mortem* y mediante la comparación de cerebros afectados con la enfermedad de Parkinson y la de Huntington, se llegó a la conclusión que la dopamina se localizaría en terminaciones nerviosas que vendrían al estriado desde otras áreas. El estudio simultáneo de lo que sucedía en la sustancia negra y en el estriado de pacientes con enfermedad de Parkinson, demostró que en ambas estructuras existía una deficiencia de dopamina, y se postuló la existencia de una vía dopaminérgica en el cerebro humano, que se originaría en las neuronas que contienen melanina de la sustancia negra y que la disminución en número de ellas conllevaría a una disminución de dopamina estriatal.^{184,185}

Este era un postulado inédito, aunque ya insinuado por Bechterev, pero que marcó un antes y un después en el conocimiento sobre esta enfermedad, ya que en esa época renombrados neuroanatomistas como Rolf Hassler, de la escuela de Frankfurt, negaban la posibilidad de la existencia de esta vía anatómica. Sin embargo, otros investigadores en diversas partes del mundo como Dahlstrom y Fuxe, en Estocolmo, Sourkes y Poirier, en Montreal, o Menek Goldstein, en Nueva York, replicaban los hallazgos iniciales de una relación entre deficiencia de dopamina en la sustancia negra, el estriado y la relación con el parkinsonismo.

En relación a la levodopa, debe señalarse que el escepticismo de los neurólogos en esa época sobre cómo y por qué actuaba llevó a realizar estudios complementarios como, por ejemplo, demostrar que la forma isómera D-dopa era ineficaz en el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Entre los años 1964 y 1966, muchos investigadores se interesaron en los hallazgos de Hornykiewicz sobre la mejoría de los síntomas parkinsonianos luego de la administración intravenosa de levodopa. Entre ellos, P. McGeer, en Vancouver,¹⁸⁶ Melvin Yahr y Roger Duvoisin, en Nueva York; Charles Markham y Bill Clark, en Los Ángeles; Donald Calne, en Londres, y Melvin van Woert, colaborador de George Cotzias. En 1963, durante el simposio “*Melanogénesis y enfermedades extrapiramidales*”, Cotzias había presentado el hallazgo que la administración de levodopa mejoraba los síntomas de los pacientes con enfermedad de Parkinson. De hecho, lo que pretendía Cotzias en su estudio era restituir la melanina de la sustancia negra con levodopa y no mejorar los síntomas parkinsonianos.^{187,188}

Es así que, en 1967, publicó en *New England Journal of Medicine*, el famoso artículo “*Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism*”, en el que se evidenció un alivio marcado de los síntomas de manera continua con D,L-dopa, vía oral, en ocho de dieciséis pacientes participantes, hospitalizados para tal fin, se fue titulando lentamente la dosis y se llegó hasta doce gramos diarios (Figura 7).¹⁸⁹ Ese mismo año, en un simposio realizado en Montreal, presentó los videos de algunos de los pacientes que recibieron D,L-dopa y L-dopa y experimentaron una notable mejoría clínica. En 1969, Cotzias reportó que en realidad la mejoría se debería a la forma L-dopa,¹⁹⁰ para lo cual usó hasta ocho gramos diarios. En este estudio, Cotzias tuvo la ocasión de asociar un inhibidor periférico de la dopa-descarboxilasa, la carbidopa, con lo cual pudo reducir la dosis total diaria de levodopa hasta 1 o 1,5 gramos por día y, además, permitir un mayor ingreso de levodopa al cerebro.

Melvin Yahr y su equipo reconocieron lo valioso de los resultados de Cotzias y diseñaron un estudio doble ciego con levodopa y placebo. Enrolaron sesenta pacientes, cincuenta

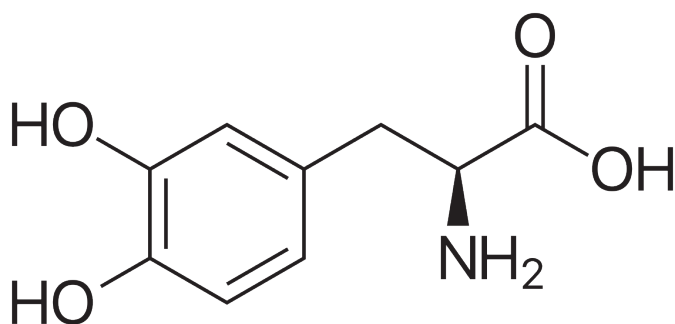


Figura 7. Estructura química de la levodopa.

y seis con enfermedad de Parkinson, tres con parkinsonismo posencefalítico y un caso de parálisis supranuclear progresiva. Se observó una mejoría significativa promedio en el 81% de casos y que, en el seguimiento de hasta un año, llegó al 90%. Se observaron efectos adversos similares a los estudios de Cotzias, como discinesias o problemas gastrointestinales.¹⁹¹ Fue el primer estudio de este tipo en la historia del tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Un año después, en 1970, Carlsson y col. reportaron sus resultados con la administración de L-dopa a seis pacientes con enfermedad de Parkinson, de los cuales cuatro experimentaron notable mejoría y en los otros dos tuvo que suspenderse el tratamiento por eventos adversos.¹⁹²

De ahí en adelante muchos grupos en el mundo empezaron a emplear levodopa en el manejo de sus casos con enfermedad de Parkinson y parkinsonismo posencefalítico (que cada vez había menos). Finalmente, la FDA, en Estados Unidos, aprobó la levodopa (Larodopa®, Roche), en 1970, para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson; un año antes, George Cotzias había recibido el prestigioso Premio Lasker a la investigación médica clínica. En el año 1973, la FDA aprobó la asociación de levodopa con carbidopa (Sinemet®, Merck Sharp & Dohme), mientras que, en 1975, era aprobada en Europa la combinación de levodopa con benserazida (Madopar®, Hoffmann-La Roche). La carbidopa y la benserazida son inhibidores de la dopa-descarboxilasa.

Con los años, la levodopa no solo se usa como tratamiento crónico, sino que se emplea para evaluar la respuesta de los síntomas motores y esta respuesta es considerada, para varios autores, un criterio clínico para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson.^{193,194} Sin embargo, con el transcurso de los años en ciertas ocasiones la información que pueda dar un paciente o un familiar sobre la respuesta luego de una toma de levodopa puede ser confusa o inexacta, sobre todo en relación a la eficacia, el tipo de movimiento involuntario que se presenta (temblor vs. discinesias), hora de presentación, duración e intensidad de los mismos, etc.

Por esto, un grupo en el Hospital de la Salpêtrière, en París, liderado por Yves Agid, diseñó una variante en su uso a la que se denominó prueba aguda a la levodopa (*Le test a la L-dopa*), en la que se administraba una dosis única matinal de 200 mg de levodopa a un paciente con enfermedad de Parkinson y se le observaba en las siguientes horas, con evaluación de datos como la latencia para el efecto, magnitud de la mejoría, duración del

efecto benéfico, presencia y tipo de discinesias, etc.¹⁹⁵ Esta práctica fue muy difundida en la década de 1990. Con la misma finalidad, se empleó también apomorfin subcutánea y, en menor frecuencia, otros agonistas dopaminérgicos e, incluso, algunos anticolinérgicos. En la actualidad, la levodopa resulta de utilidad en ciertas ocasiones como en la selección de pacientes que se someterán a procedimientos invasivos (estimulación cerebral profunda), evaluación minuciosa de la respuesta motora, diagnóstico de enfermedad de Parkinson en pacientes *de novo* y diferenciación con otros parkinsonismos, caracterización de las discinesias y en investigación clínica.¹⁹⁶

Desde entonces, ya son más de cincuenta años de uso de la levodopa y puede decirse que entre los neurólogos es el estándar de oro del tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson y, como menciona Hans Ludin en su artículo “*The L-dopa story: Translational neuroscience ante verbum*”, en 2018, la forma como se descubrió la levodopa es un ejemplo claro de lo fructífera que pueden ser las colaboraciones entre clínicos e investigadores de ciencias básicas.¹⁸⁸

La historia natural de la enfermedad de Parkinson antes de la levodopa

Si bien James Parkinson realizó la primera gran descripción clínica de esta enfermedad y años después Charcot la complementaría, poco se había aportado desde el punto de vista clínico en las siguientes décadas. Además, a los síndromes parkinsonianos existentes se sumaron los parkinsonismos posencefalíticos y arterioescleróticos, lo que dificultó una apropiada definición clínica de la enfermedad de Parkinson. Hasta mediados del siglo XX poco se conocía sobre la real evolución clínica de los síntomas motores, el tiempo de sobrevida, las causas de muerte, entre otras características de esta enfermedad.

En 1967, Margaret Hoehn y Melvin Yahr, neurólogos del *New York Neurological Institute of the Columbia-Presbyterian Medical Center* publicaron en la revista *Neurology* un magistral artículo titulado “*Parkinsonism: onset, progression and mortality*”.¹⁹⁷ El trabajo consistió en la revisión de ochocientos dos casos de parkinsonismos evaluados entre los años 1949 y 1964. De estos, doscientos sesenta y tres fueron reexaminados en el periodo 1963 y 1964 para recolectar información complementaria. Clasificaron los casos en tres grupos: parkinsonismo primario o enfermedad de Parkinson (672 casos); parkinsonismos secundarios, que incluían a los posencefalíticos y arterioescleróticos (118 casos); parkinsonismos indeterminados (12 casos). Las principales conclusiones fueron las siguientes: 1) dos tercios de los pacientes empezaban los síntomas entre los 50 y 69 años; 2) el temblor fue el síntoma de inicio más frecuente y se correlacionaba con una progresión más lenta; 3) con un tiempo de enfermedad entre 10 y 14 años, el 80% de los pacientes se encontraban gravemente incapacitados o fallecidos; 4) el parkinsonismo se asociaba con una menor sobrevida en relación a la población general y la causa de muerte, por lo usual, era neumonía o infecciones urinarias; 5) se determinó una graduación de la gravedad basada en la progresión del cuadro clínico que consistía en cinco estadios.

Las dos primeras conclusiones han sido extensamente corroboradas por numerosos estudios a nivel mundial. Por ejemplo, el promedio de inicio de síntomas es alrededor

de los 55 años y, efectivamente, el temblor de reposo es el síntoma motor inicial en la mayoría de las series estudiadas.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Las conclusiones 3 y 4 son explicables en la medida en que no existía la levodopa, que, sin lugar a dudas, modificó el curso de la enfermedad y la sobrevivencia de los pacientes a partir de su uso casi masivo en la década de 1970. Sin embargo, el punto más importante a señalar es la propuesta de una escala de gravedad basada en los síntomas motores (temblor, rigidez, hipocinesia, postura, inestabilidad, etc.), en la cual el estadio I correspondía a un compromiso unilateral con mínimo o nulo compromiso funcional; el estadio II, a un compromiso bilateral o axial sin alteración del equilibrio; el estadio III, a indicios de compromiso de reflejos posturales con inestabilidad; el estadio IV, a un parkinsonismo desarrollado por completo e incapacitante, aunque con capacidad aún de caminar o ponerse de pie sin ayuda; el estadio V, al paciente confinado a una silla de ruedas o una cama.

Esta propuesta de estadios, denominada escala de Hoehn-Yahr, no hubiera sido posible de establecerse en una época en la que existiera la levodopa.²⁰¹ Por esto, con los años y hasta el día de hoy, se convirtió en la mejor forma clínica para determinar el compromiso motor de los pacientes con Parkinson, independientemente del tiempo de evolución.

Mención aparte merece la clasificación de parkinsonismos indeterminados que observaron ambos autores, que, de seguro, corresponden a los hoy denominados parkinsonismos atípicos (atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, etc.), recién reportados a mediados de la década de 1960.

La fascinante historia de la MPTP

15

A mediados de 1982, en California, se presentaron unos pocos casos de un parkinsonismo grave y de instalación en horas. Uno de ellos fue admitido en el área de psiquiatría del *Santa Clara Valley Medical Center*, en San José, California, y evaluado por William Langston, neurólogo de ese centro. Al inicio, fue diagnosticado como un cuadro catatónico, pero llamaba la atención la ausencia de movimientos espontáneos, su preservado estado de alerta y una marcada rigidez con rueda dentada. Los otros pacientes, seis casos, se encontraban en otros centros médicos de diferentes ciudades y, aparentemente, sin conexión entre ellos, excepto el hecho que habían consumido recientemente una nueva “heroína sintética” que acaba de llegar a las calles del norte de California.²⁰² Los siete pacientes fueron estudiados por el equipo de Langston y no solo se percataron de lo grave y abrupto de un parkinsonismo muy similar al de una enfermedad de Parkinson avanzada, sino que, además, respondió inmediata y dramáticamente a la levodopa. De hecho, algunos presentaron discinesias y fluctuaciones motoras con el curso de las primeras semanas o meses.

Cuando se pudo obtener la droga consumida, esta fue analizada y se comprobó que contenía un compuesto denominado 1-metil-4-fenil-2,3,6-tetrahidopiridina (MPTP, por sus siglas en inglés). La MPTP era un análogo de la meperidina y había sido sintetizado, en 1947, por Albert Ziering y John Lee, pero nunca fue comercializado ni regulado.²⁰³ En 1979, se había reportado un caso clínico similar inducido por análogos de la meperidina y aunque nunca se pudo determinar la sustancia exacta si se estableció, en el estudio *post mortem* del paciente, el daño celular generado en la sustancia negra.²⁰⁴ En 1980, sucedió un caso similar, en el que un joven sintetizó y se administró un supuesto análogo de la heroína, por vía intranasal, que le provocó un parkinsonismo grave y falleció dos años después, sin posibilidad de haber identificado la sustancia tóxica ni habersele podido practicar un estudio *post mortem*.²⁰⁵

Los casos de Langston fueron publicados, en 1983, en la revista *Science*, y sugerían que la MPTP era alta y selectivamente tóxica a las células de la sustancia negra.²⁰⁶ Este hallazgo constituyó un hito importante en el conocimiento sobre la enfermedad de Parkinson, pues abrió un camino para el estudio de la neurodegeneración nigroestriada. Un año después se precisó que, si bien la MPTP era una sustancia lipofílica y, por ende, penetraba muy bien al sistema nervioso, ahí se metabolizaba y se generaba un metabolito altamente neurotóxico, denominado 1-metil-4-fenilpiridina o MPP+.^{207,208} La enzima que permitía esta conversión era la monoamino-oxidasa B (MAO-B).²⁰⁹ Las investigaciones continuaron y se determinó que esa conversión ocurría en la astroglía; luego, la MPP+ era captada por las células dopaminérgicas a través de la proteína recaptadora de dopamina. La MPP+ se concentraba en grandes cantidades en la mitocondria e inhibía el complejo I de la cadena respiratoria.²¹⁰

Estos hallazgos llevaron a investigadores de múltiples laboratorios a estudiar la mitocondria en pacientes con enfermedad de Parkinson. Uno de los primeros resultados de estas investigaciones se tradujo en una carta publicada en *Lancet*, en 1989, en la que se determinó en nueve cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson que el complejo respiratorio I se encontraba reducido en las células de la sustancia negra.²¹¹ El grupo liderado por Anthony Schapira, en Londres, probablemente, fue el que más estudió este tema a lo largo de los siguientes años y confirmó los hallazgos iniciales y, sobre todo, demostró que esta reducción del complejo respiratorio I no se encontraba en otras enfermedades neurodegenerativas como la atrofia multisistémica.^{212,213}

La MPTP empezó a emplearse para desarrollar modelos animales de enfermedad de Parkinson. Hasta ese entonces, se empleaban roedores a los que se les inyectaba 6-hidroxidopamina, neurotoxina que inducía daño de la vía nigroestriada y, por ende, depleción dopaminérgica estriatal. Este era el segundo modelo animal experimental de parkinsonismo, luego del uso de reserpina en roedores en los años previos.²¹⁴ A partir de 1984 se intentó establecer un nuevo modelo de Parkinson en primates, pues la administración intravenosa de MPTP ocasionaba una toxicidad de la *pars compacta* de la sustancia negra, que, consecuentemente, provocaba síntomas parkinsonianos como la acinesia o el temblor, con lo que se facilitó la investigación y desarrollo de múltiples drogas para controlar los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, como la misma levodopa o los agonistas dopaminérgicos.²¹⁵⁻²¹⁷ Posteriormente, se emplearon ratones, por ser más fáciles de obtener y más baratos que los primates, y se obtuvo resultados similares.

Por otro lado, conocida la necesidad de la conversión de MPTP a MPP+, mediante la enzima MAO-B, pudo emplearse inhibidores de esta enzima previo a la administración de la MPTP, lo que logró prevenir el desarrollo del parkinsonismo en primates y en ratones.²¹⁸ Surgió así los inicios de las drogas “neuroprotectoras”. Tetrad y Langston, en 1987, iniciaron el primer ensayo clínico prospectivo para tratar de enlentecer el avance de la enfermedad de Parkinson.^{219,220} Observaron que de un grupo de cincuenta y cuatro pacientes *de novo*, de los cuales veintisiete recibieron selegilina, un inhibidor de la MAO-B, podrían estar el doble de tiempo (más de quinientos días) que el grupo de pacientes *de novo* que recibió placebo sin necesidad de recurrir a levodopa como terapia de rescate (más de trescientos días). Estos resultados fueron publicados en la revista *Science*. Un grupo de investigadores pertenecientes al *Parkinson Study Group* decidió aumentar el tamaño de la muestra a ochocientos casos, así, se concretó el famoso estudio DATATOP.²²¹

La destrucción de la vía nigroestriada en primates a través de la MPTP permitió, a partir de la década de 1990, conocer también cómo se comportaba el resto de ganglios basales ante esta denervación dopaminérgica en el estriado, establecer el rol del núcleo subtalámico e identificar las famosas vías directa e indirecta, cuya disfunción, al menos de manera hipotética, sería responsable de ciertos síndromes hipocinéticos, como el parkinsonismo, e hiperkinéticos, como la corea o el balismo.^{222,223}

Finalmente, desde la aparición de la MPTP y la inducción de un parkinsonismo se ha sostenido la hipótesis de que, quizás, exista un factor medioambiental, similar a la MPTP, al que, quizás, el ser humano se expone a lo largo del tiempo y sea el responsable del desarrollo de una manera lenta y progresiva de muerte neuronal en la sustancia negra y otras estructuras, que, consecuentemente, ocasionan una enfermedad de Parkinson en muchas personas. Desde la década de 1990 se realizaron numerosos estudios epidemiológicos. Estos dieron como resultados que la exposición a pesticidas, en especial herbicidas e insecticidas como la rotenona y el paraquat (este de gran similitud química con la MPP+), estaría asociada a un mayor riesgo a desarrollar enfermedad de Parkinson.^{224,225}

Varios otros estudios han encontrado que el trauma craneal previo, antecedente de melanoma y el consumo de ciertos productos alimenticios serían factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, mientras que otros factores podrían, incluso, convertirse en factores de neuroprotección, como el tabaco y la cafeína, la actividad física, el urato sérico elevado y el uso de ibuprofeno.²²⁶

En conclusión, hasta la fecha ningún agente tóxico o ambiental ha sido establecido de manera definitiva como causante o asociado a enfermedad de Parkinson esporádica. Por tanto, la causa de la gran mayoría de casos de enfermedad de Parkinson permanece incierta, incluso si se debiera a una única causa.²²⁷ La ciencia no ha podido descartar la posibilidad de una compleja interacción entre las mutaciones genéticas y las proteínas anormales con toxinas medioambientales, donde las modificaciones epigenéticas (cambios en la expresión del gen o su función sin cambios en la secuencia del gen) actuarían como mediadores entre la exposición ambiental y los genes.²²⁸

Nace la genética de la enfermedad de Parkinson: sinucleína alfa y otras proteínas

Desde hacía más de medio siglo se venía discutiendo la participación genética en la etiología de la enfermedad de Parkinson, principalmente, con base en la existencia de familias con parkinsonismo. Andre Barbeau sugería la existencia de una “predisposición hereditaria”, mientras que William Martin y col. sostenían la teoría de una susceptibilidad genética cuya transmisión no seguiría un modelo monogénico y cuya expresión sería un “disturbio metabólico o bioquímico cerebral”.^{229, 230}

El primer estudio clínico-genético sistemático de esta enfermedad fue llevado a cabo por Henri Mjöhnes, en 1949.²³¹ Este estudio se basó en casi doscientos casos, en los cuales se encontraron 162 casos secundarios en parientes (40,7 %). Mjöhnes concluye que la enfermedad de Parkinson se heredaba de manera autosómica dominante, con una penetrancia del 60 %. Sin embargo, este estudio consideró casos de parkinsonismo atípico, así como, posiblemente, pacientes con temblor esencial.

En la década de 1990, se identificaron varias familias con una aparente enfermedad de Parkinson familiar de transmisión autosómica dominante. Una de ellas fue estudiada por Z. K. Wszolek y col., en Nebraska, Estados Unidos, y publicada en 1995, con características muy similares a una enfermedad de Parkinson idiopática. El trabajo consistió en un heredograma con ciento ochenta y ocho individuos, dieciocho casos en seis generaciones, un estudio con PET en un afectado y un estudio *post mortem* en otro, ambos con resultados compatibles con enfermedad de Parkinson.²³²

Katerina Markopoulou y col. reportaron, en 1995, otra gran familia grecoamericana compuesta por noventa y ocho individuos, en seis generaciones, y con dieciséis casos de parkinsonismo en tres generaciones sucesivas. La presentación clínica fue de un parkinsonismo asimétrico, con inestabilidad postural y reactividad a la levodopa, sin

embargo, no existió comprobación anatomopatológica. Además de la posible transmisión autosómica dominante, se propuso un fenómeno de anticipación.²³³

Otra familia (en realidad dos familias) fue reportada por Lawrence Golbe y col., en 1990, con cuarenta y un personas afectadas, en cuatro generaciones, de dos grandes familias provenientes de Nueva Jersey, pero originarias de Contursi Terme, un pequeño pueblo del sur de Italia, cerca de Salerno. Por esto, a esta familia se la denominó la familia Contursi. Dos de estos casos fueron sometidos a estudio anatomopatológico y se encontraron características típicas de enfermedad de Parkinson. Sin embargo, presentaron algunas características clínicas atípicas como una edad de inicio temprana, rápida progresión y poca incidencia de temblor.²³⁴ El estudio genético de esta familia se realizó en colaboración con el NINDS, gracias a Robert Nussbaum y Mihales Polymeropoulos. En pocos días, la totalidad de los pacientes estudiados, salvo uno, presentaba una ligazón con el locus de un gen situado en la región 4q21-23 del cromosoma 4, hallazgo publicado, en 1996, en *Science*.^{235,236}

La revisión de la información disponible a esa fecha mostraba que en el banco de genes y la literatura relacionada a los genes conocidos que ya habían sido mapeados en la región encontrada en la familia Contursi, se encontraba un gen que codificaba a la sinucleína alfa. Esta era una proteína presináptica originalmente identificada como la proteína precursora para el componente no amiloide beta de las placas amiloides de la enfermedad de Alzheimer (NACP, por las siglas del inglés *non-amyloid component of plaque*).

El gen de la sinucleína alfa había sido previamente mapeado por Maria Grazia Spillantini y col., en 1995, en el laboratorio de Biología Molecular, en Cambridge.²³⁷ Polymeropoulos tomó contacto con dos colegas griegos, el neurólogo Thodoros Papapetropoulos y la genetista molecular Aglaia Athanassiadou, que ya habían descrito cinco familias pequeñas con enfermedad de Parkinson. Se practicó la búsqueda de la mutación del gen de la sinucleína alfa y se encontró en tres de ellas la misma mutación que en la familia Contursi, que consistía en un cambio de alanina a treonina en posición 53 (A53T).²³⁸

A partir de 1997, otros grupos identificaron dos mutaciones adicionales, una en una familia italiana (Ala30Pro) y otra en una familia española (Glu46Lys). Tiempo después, en 2003, se determinó que no solo las mutaciones, sino que también la sobreexpresión de sinucleína alfa estaba asociada a enfermedad de Parkinson familiar, sea por triplicaciones o duplicaciones heterocigotas. La implicancia del hallazgo que la sobreexpresión de

la proteína podría causar la enfermedad dejaba en claro el rol de las mutaciones de sinucleína alfa en la enfermedad de Parkinson hereditaria.

Ese mismo 1997, un grupo colaborativo de Cambridge y Pennsylvania, conformado por Spillantini, Schmidt, Lee, Trojanowski, Jakes y Goedert, publicaron una breve comunicación en *Nature*. Reportaron que los cuerpos de Lewy, estudiados en seis cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson y cuatro con demencia, se teñían con anticuerpos contra sinucleína alfa y ubiquitina, lo que estableció que la sinucleína alfa era un componente del cuerpo de Lewy. Las frases finales del reporte fueron las siguientes:

“La agregación de sinucleína alfa y la formación de cuerpos de Lewy puede ser importante en la etiología y patogenia de todos los casos de la enfermedad de Parkinson. Como los cuerpos de Lewy corticales y del tronco encefálico fueron fuertemente inmunorreactivos para la sinucleína alfa, la agregación de la misma puede también ser la base para la formación del cuerpo de Lewy en esta enfermedad. Por lo tanto, el cuerpo de Lewy intracitoplasmático es fundamental para el proceso neurodegenerativo, y ambas, la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy pueden ser enfermedades de la sinucleína alfa”.^{157,239}

La importancia de este descubrimiento consistía en que se determinaba que la sinucleína alfa era el mayor componente de los cuerpos de Lewy no solo en aquellos casos en donde existía la mutación, sino, y más importante, en los casos esporádicos. Aunque en la actualidad, se acepta que los casos hereditarios debido a la mutación de sinucleína alfa son raros, se pudo abrir un camino hacia el intento por descifrar la etiopatogenia de esta enfermedad.

Ya Charles David Marsden mencionaba en 1982: “el quid para la enfermedad de Parkinson es el cuerpo de Lewy, pero el origen de esta inclusión es un misterio”.²⁴⁰ Ese misterio empezaba a esclarecerse de a pocos y para entender la composición de los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson tuvieron que confluír la genética, la bioquímica, la biología estructural y la biología molecular.²⁴¹

Hasta entonces, dos tipos de cuerpos de Lewy habían sido descritos; los de localización en el tronco encefálico y los corticales. Pero también se encontraban las neuritas de Lewy. En 1998, el grupo de Spillantini reportó que la cantidad de neuritas de Lewy era muy abundante en pacientes con enfermedad de Parkinson y con demencia con cuerpos de Lewy. La presencia de estas formaciones neuríticas hacía sospechar que la patología de Lewy no era realmente un evento benigno. Hasta entonces, la tinción más usada para cuerpos de Lewy era la ubiquitina, pero con el descubrimiento de la sinucleína alfa se vio que esta era mucho más abundante, extensa y específica de los cuerpos de Lewy e incluso

que la presencia de sinucleína alfa precedía a la de ubiquitina. Estos hallazgos sugerían que la ubiquitinización de la sinucleína alfa ocurría después de las formaciones fibrilares y sería un intento de las células de deshacerse de agregados de sinucleína alfa, mediante la conducción de estos con la ubiquitina, hacia su degradación en el proteosoma. Entonces, la sinucleína alfa sería el mayor componente de los filamentos anormales que dan lugar a los cuerpos y neuritas de Lewy.

En 1989, M. Papp, J. Kahn y P. Lantos habían descrito por primera vez unas inclusiones citoplasmáticas en la oligodendrogía en cerebros de pacientes diagnosticados como atrofia multisistémica. Posteriormente, también fueron descritas en el núcleo oligodendroglial y en el citoplasma neuronal.²⁴² Casi una década después, en 1998, Spillantini y col. junto al grupo del Instituto de Psiquiatría del *King's College*, en Londres (Peter Lantos y Nigel Cairns), reportaron que las inclusiones intracitoplasmáticas oligodendrogliales estaban compuestas también por sinucleína alfa. Por tanto, la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica empezaron a ser consideradas como enfermedades de la sinucleína alfa o sinucleinopatías alfa.²⁴³

A pesar que ya en el año 1991 se había identificado al gen *UCHL-1* (ubiquitina C-terminal-hidrolasa L1), es recién en 1998 que se identificó una mutación heterocigota en una familia alemana con enfermedad de Parkinson y por primera vez se vinculó a la vía de la ubiquitina-proteosoma con la patogenia de la enfermedad de Parkinson.²⁴⁴ En esa línea, en 1997, se localizó en el cromosoma 6q25.2-q27 un gen que ocasionaba una forma juvenil autosómica recesiva de enfermedad de Parkinson identificada y descrita en Japón.²⁴⁵ Un año después, Tohru Kitada y col. identificaron mutaciones en el gen de la parkina como las causantes de estas formas juveniles.²⁴⁶ Este gen codificaba una ligasa de la ubiquitina E3 y, otra vez, la vía de la ubiquitina-proteosoma se veía relacionada. De hecho, la mutación en el gen de la proteína parkina es la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson de transmisión autosómica recesiva hasta la fecha.

En el año 2001, el locus PARK7 fue mapeado en el cromosoma 1p36 en una familia con múltiple consanguinidad, procedente de Holanda, y cuyos miembros afectados presentaban un parkinsonismo de inicio temprano.²⁴⁷ En 2003, tres mutaciones homocigotas y una mutación heterocigota fueron relacionadas a la proteína DJ-1, en pacientes con parkinsonismo de inicio temprano no relacionados familiarmente.²⁴⁸

En 2002, el locus PARK8 fue originalmente mapeado en el cromosoma 12p11.2-q13.1, durante el estudio de una gran familia japonesa con enfermedad de Parkinson de transmisión autosómica dominante.²⁴⁹ Dos años después, dos grupos independientes encontraron mutaciones de la proteína LRRK-2 (*Leucine rich repeat kinase 2*) ligadas a ese locus.^{250,251} Curiosamente, ambos hallazgos fueron publicados en el mismo número de noviembre de 2004 de la revista *Neuron*. Lo interesante de las mutaciones del gen *LRRK-2* es que también fue hallado en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica, lo que sugiere la posibilidad que tal vez tenga una penetrancia reducida o incompleta, quizá, relacionada a la edad de los pacientes.²⁵²

Al inicio, el gen *LRRK-2* fue conocido como el gen de la dardarina, nombre que proviene de la palabra vasca *dardar*, que significa temblor. Esto debido al hecho que una de las mutaciones fue encontrada en cuatro familias vascas con enfermedad de Parkinson y cuyo síntoma principal era el temblor. Hasta la fecha, las mutaciones de la proteína LRRK-2 son la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson de causa genética. Sin embargo, a pesar de que casi un centenar de variantes han sido identificadas, solo una decena de mutaciones serían patogénicas. Este descubrimiento tuvo tanto impacto en el mundo científico que en los primeros cinco años posteriores a su clonación se publicaron más de quinientos artículos al respecto. Debe señalarse también que LRRK-2 se encuentra en los cuerpos de Lewy al igual que algunas otras proteínas mutadas como la proteína transmembranaria 230 identificada, en 2014, en una familia menonita de ascendencia ruso-germano-holandesa.²⁵³

En 2001, el gen *PARK6* fue localizado en el cromosoma 1p35-p36 en una gran familia procedente de Sicilia, con enfermedad de Parkinson de inicio temprano, de transmisión autosómica recesiva, de lenta progresión y con buena respuesta a levodopa.²⁵⁴ En 2004, se reportaron mutaciones en el gen *PINK-1* relacionadas a PARK6, y también se identificaron mutaciones en una familia española y otras familias italianas.²⁵⁵ Se ha demostrado que PINK-1 fosforila a la proteína parkina para activar a la ligasa E3.

Luego de dos décadas existe más de una veintena de locus y genes identificados como causantes de enfermedad o al menos considerados como variantes de riesgo,²⁵⁶ lo que ha contribuido de manera sustancial para tratar de comprender la patogenia de esta enfermedad. La investigación se centra en la interacción entre las proteínas resultantes de

los defectos genéticos y los mecanismos patogénicos de la enfermedad como, por ejemplo, la acumulación de sinucleína alfa, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, alteración en el almacenamiento o liberación de dopamina. Estos mecanismos patogénicos no solo se circunscriben a las neuronas, sino quizás a las células gliales también. Resta por descifrar cuales de todos estos hallazgos y los que vendrán corresponden, en realidad, a mutaciones patogénicas, factores de riesgo genético, variantes de significado incierto o, simplemente, variantes benignas y cual o cuales están directamente relacionadas a la disfunción neuronal y a la, consecuente, muerte neuronal.

Cuando se entienda estos mecanismos, se podrán diseñar terapias neuroprotectoras que no solo retrasen la progresión, sino que prevengan el desarrollo de la enfermedad.

A inicios del siglo XIX se solía denominar a condiciones heterogéneas caracterizadas por debilidad o disminución de los movimientos asociada a algún tipo de temblor como *shaking palsy*. De hecho, la enfermedad que describió Parkinson no había sido descrita como tal, por lo que introdujo un nuevo término en latín *paralysis agitans*, probablemente, para individualizar mejor la entidad que estaba describiendo y enfatizar ambos síntomas como igualmente importantes: la mal llamada parálisis (identificada luego como bradicinesia) y el temblor.²⁵⁷

Parkinson describió la presentación en reposo del temblor, la alteración de la postura, la festinación, la disartria e hipofonía y, sobre todo, la progresión en el tiempo y la diseminación corporal de los síntomas.

J. M. Charcot diferenció bien los diferentes tipos de temblores, sobre todo, el de la enfermedad de Parkinson con el de la esclerosis múltiple.

La rigidez no fue identificada por Parkinson, mas si por von Oppolzer, Trousseau y, luego, décadas después, Charcot. Se considera a la rigidez como el incremento continuo y uniforme del tono muscular que se percibe como una resistencia constante a los movimientos pasivos. Charcot evidenció que la rigidez era mayor en músculos flexores y reconoció que no la habían señalado Parkinson ni sus sucesores. En la enfermedad de Parkinson se reconocen dos tipos de rigidez, en “tubo de plomo” y en “rueda dentada”. El fenómeno de rueda dentada fue identificado por Camillo Negri, en Turín, Italia, y Harold Moyer, en Chicago, Estados Unidos.^{258,259}

En la década de 1920, el neurólogo francés Jules Froment y Henri Gardere estudiaron diversas formas de identificar una rigidez leve o subclínica en los parkinsonismos.²⁶⁰ Determinaron que al examinar el tono muscular en la muñeca de los pacientes este se

incrementaba y se convertía en una clara rigidez cuando el paciente extendía el brazo contralateral para tomar un vaso encima de una mesa a lo cual denominaron el signo de la muñeca fija (*test du poignet fixe*).²⁶¹ Luego, determinaron otra variante de la prueba anterior que consistía en realizar amplios movimientos en círculo del brazo contralateral, mientras evaluaban el tono en la muñeca del otro lado, el cual se incrementaba. Esta prueba de activación o de facilitación fue más difundida en Francia y se conoce, desde entonces, como la maniobra de Froment y es ampliamente utilizada por los neurólogos.²⁶²

Ya se mencionó en un capítulo anterior que fue Armand Trousseau el primero en evaluar la bradicinesia, cuando solicitaba a los pacientes la realización de movimientos rápidos y repetitivos como abrir y cerrar la mano varias veces. Hace pocos años Johana Schilder y col., en Holanda, publicaron una revisión de la literatura desde la publicación de Parkinson en relación a los términos acinesia, hipocinesia y bradicinesia y cómo ha ido variando el uso de cada uno de los vocablos a lo largo de los años. Encontraron que los términos acinesia e hipocinesia fueron los más usados en el siglo XIX, pero recién fueron asociados a la enfermedad de Parkinson desde la década de 1920. A lo largo de las décadas hubo momentos de gran uso de esos términos como en el periodo de la encefalitis letárgica y en los años del descubrimiento de la levodopa. A partir de la década de 1980 y con la propuesta de criterios clínicos para definir a la enfermedad de Parkinson, el término bradicinesia resultó el más empleado.²⁶³

Otro de los signos clínicos importantes de un parkinsonismo es la inestabilidad postural. Probablemente, Moritz Romberg, en 1853, fue quien mencionó por primera vez la tendencia a caminar y caer hacia adelante, así como también hacerlo hacia atrás, pero sin referirse a la manera de examinar esta observación. Trousseau, en 1862, se refirió también a la anteropulsión caracterizada porque el paciente “camina con el tronco hacia adelante, con el centro de gravedad desplazado y teniendo que correr para alcanzarlo” más no se refirió a la retropulsión.²⁶⁴

Años después, Charcot describió y diferenció la anteropulsión de la retropulsión que observaba en los pacientes y la forma como evaluarla. Mientras que la anteropulsión, decía Charcot, tiene que ver con:

*“tratar de seguir su centro de gravedad para no caer y la retropulsión, con la inestabilidad para mantener la postura. Por esto, cuando se empuja levemente a los pacientes desde atrás, estos se irán hacia adelante, y cuando se jala las prendas de vestir de los pacientes desde atrás, estos se irán en retropulsión”.*²⁶⁵

De esta manera, Charcot describía por primera vez la forma de examinar la estabilidad (o inestabilidad) postural en la enfermedad de Parkinson.

En 1888, William Gowers mencionó hallazgos similares a los de Charcot, aunque sin especificar como examinar. Desde entonces, la mayoría de autores de textos de neurología importantes como Brain y Strauss, G. H. Monrad-Khron, James Purdon Martin y Houston Merritt (en las ediciones iniciales de su libro), así como varios textos sobre enfermedades del sistema nervioso, mencionaban superficialmente la anteropulsión y la retropulsión, mas no la manera como examinarla.²⁶⁵

En 1967, Margaret Hoehn y Melvin Yahr publicaron el famoso artículo “*Parkinsonism: onset, progression and mortality*”, que, entre otras cosas, dio origen a la escala de Hoehn-Yahr y a la descripción de que la manera de evidenciar la inestabilidad postural de los pacientes era observarlos como se vuelven inestables cuando giran o se les da un suave empujón por delante cuando los pacientes están con los pies juntos y los ojos cerrados (prueba del empujón o *pull test*).¹⁹⁷ El riesgo de esta maniobra es que el paciente pueda caer hacia atrás, por lo que una persona debe estar detrás del paciente atenta y presta a sostenerla. Es por esto que, en la década de 1980, Stanley Fahn notó que esta maniobra era peligrosa y propuso la alternativa de ponerse detrás del paciente y se le diera un jalón a nivel de los hombros de adelante hacia atrás. Esta técnica fue incorporada en la sección tercera de la famosa escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS-III), que apareció en 1987.²⁶⁶

A pesar de ser usada por más de tres décadas, esta maniobra no deja de poseer una alta variabilidad en la realización e interpretación entre los neurólogos. No obstante, es una prueba sencilla, rápida, realizable en el consultorio o al costado de la cama del paciente y cuya positividad no solo clasifica al paciente en el estadio III de la escala de Hoehn-Yahr, sino que, según su precocidad de aparición durante la evolución de un parkinsonismo, permite sospechar de un parkinsonismo atípico como la atrofia multisistémica o una parálisis supranuclear progresiva.²⁶⁷

Unas dos décadas atrás, la clínica de la enfermedad de Parkinson entró en la dicotomía clínica de los síntomas motores y no motores. Ya Charcot había identificado algunos del segundo grupo como la fatiga, el dolor, los calambres, la perturbación del sueño, el estreñimiento como expresión de disfunción autonómica y signos como la deformidad

de articulaciones y manos. Hacia fines del siglo XX e inicios del XXI, la hiposmia, la depresión, la demencia, las alteraciones del sueño, entre otros, se integran y se estudian extensamente, lo que confirma la gran heterogeneidad clínica de esta enfermedad.²⁶⁸⁻²⁷⁰

Escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS)

La enfermedad de Parkinson es una entidad compleja, de clínica heterogénea y tanto el diagnóstico como la cuantificación de la gravedad pueden estar sujetas a subjetividades y, por ende, a variaciones en la percepción de los evaluadores. Por tanto, por décadas existió la necesidad de contar con métodos de evaluación clínica adecuados.²⁷¹ Desde la década de 1960, diversos autores han propuesto distintas maneras de intentar la evaluación y la cuantificación de los síntomas de la enfermedad de Parkinson como Schwab, en 1960; Schwab y England, en 1969; McDowell y col., en 1970, entre otros. Algunas propuestas fueron patrocinadas por alguna institución académica y esa escala llevaba el nombre de entidades como la Universidad de New York, Columbia, Cornell o Northwestern o el *King's College Hospital*.²⁷²

Sin embargo, muchas de estas propuestas no habían sido realmente validadas de forma adecuada y se iban modificando en la medida que se comprendía mejor la complejidad de los síntomas y signos de esta enfermedad (se fueron incorporando ítems sobre dolor, humor, sueño, discinesias, entre otros). Había entonces la necesidad de unificar una serie de escalas existentes hasta entonces que no lograban satisfacer los requerimientos de los especialistas que trataban pacientes con enfermedad de Parkinson, sea en el campo clínico como en el de la investigación.

Por esto, uno de los grandes avances en el examen y evaluación de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson fue el desarrollo de la Escala Unificada de Enfermedad de Parkinson (UPDRS, por las siglas del inglés *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), gracias al impulso de Stanley Fahn, de la Universidad de Columbia, en Nueva York, iniciado en 1984 y concretado en 1987.²⁶⁶

Desde entonces, la UPDRS ha sido y es la más empleada para la evaluación clínica y el seguimiento, los ensayos clínicos, etc. Sin embargo, como la escala no estaba exenta

de algunas debilidades, la *Movement Disorders Society* encargó, en el año 2003, a un grupo especial preparar una versión revisada y actualizada de la escala y basado en sus sugerencias apareció la nueva versión en el año 2007.²⁷³ Los componentes de esta escala son cuatro, denominados del I al IV. Estos componentes se refieren a las experiencias no motoras de la vida diaria (UPDRS I), experiencias motoras de la vida diaria ((UPDRS II), examen motor (UPDRS III) y complicaciones motoras (UPDRS IV). La gradación para cada ítem, desde la versión original, va de 0 a 4.

Todo médico que tenga a su cargo pacientes con enfermedad de Parkinson debe estar entrenado en la UPDRS, ya que es útil para la cuantificación del grado de gravedad del Parkinson con o sin medicación. Asimismo, esta escala es útil en el seguimiento en el tiempo, según el avance de la enfermedad, Aunque toma varios minutos, la realización es sencilla y, por ende, todo neurólogo, pero, sobre todo, residente de neurología, debe estar entrenado y certificado en la utilización de la escala.

Probablemente, esta hipótesis es uno de los hitos más importantes en la historia de la enfermedad de Parkinson. Ocurrió en el presente siglo y concierne a su patología y su posible relación con los síntomas clínicos. En los años 2002 y 2003, Heiko Braak y su grupo de la Universidad J. W. Goethe de Frankfurt publicaron en las revistas *Journal of Neurology* y *Neurobiology of Aging*, respectivamente. Reportaron los resultados de un análisis detallado y técnicamente elegante de patrones regionales de tinción por inmunorreactividad a la sinucleína alfa contenida en cuerpos y neuritas de Lewy en los cerebros de un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson, otro grupo con enfermedades neurológicas distintas a un parkinsonismo y un grupo control. Uno de los hallazgos fue la presencia de patología de la sinucleína alfa (cuerpos y neuritas de Lewy) en casos asintomáticos a los que llamaron casos incidentales. En estos últimos, las características morfológicas e inmunocitoquímicas de los cuerpos y neuritas de Lewy eran similares a las de los casos sintomáticos y se desarrollaban en los mismos subgrupos neuronales y las mismas zonas de predilección de aquellos.

Braak y col., basados en la cantidad de patología de sinucleína alfa, sobre todo, en las zonas afectadas, establecieron una propuesta que consistía en un inicio y una progresión ascendente desde estructuras bajas del tronco encefálico –que correspondería a los casos incidentales–, que pasan por regiones centrales y altas del tronco encefálico, hasta la corteza cerebral, y propusieron seis estadios, sustentados en una progresión espacial (anatómica) y temporal.^{274,275} Braak venía estudiando desde años atrás la relación entre la sinucleína alfa y la formación de cuerpos de Lewy en diversas estructuras anatómicas de cerebros con enfermedad de Parkinson y construía de manera progresiva su propuesta de estadiaje.^{276,277}

Así, en el estadio I, el compromiso inicial se producía en el bulbo olfatorio, zona reticular intermedia y el núcleo motor dorsal del vago; en el estadio II, se adiciona al estadio anterior compromiso de los núcleos del rafe, locus cerúleo y núcleo reticular gigantocelular; en el estadio III, se adiciona compromiso principalmente de la sustancia negra; en el estadio IV, se compromete la amígdala, la mesocorteza temporal; en el estadio V, se aprecia afectación de la neocorteza frontal y áreas de asociación; en el estadio VI, se ve afectada una mayor extensión de la neocorteza.

Entonces, la propuesta de Braak y col. consistió en que los primeros estadios representan las manifestaciones más tempranas de la enfermedad y que el compromiso de estas estructuras no-dopaminérgicas antecede por mucho tiempo la afectación de la sustancia negra. Así, se corroboró una suposición existente entonces que la enfermedad empieza realmente bastante antes que aparezcan los síntomas motores. De ahí se desprende el hecho que los estadios I y II, que no podrían ser diagnosticados como enfermedad de Parkinson porque no hay afectación de la sustancia negra, brindan la oportunidad de ser reexaminados al menos en retrospectiva, desde el punto de vista clínico.

Una de las consecuencias de estos hallazgos fue el poder correlacionar síntomas denominados no motores de esta enfermedad con zonas del encéfalo afectadas por patología de la sinucleína alfa en forma de cuerpos de Lewy. El estadiaje propuesto por Braak y col. permitió relieves la secuencia de aparición de dichos síntomas no motores en el tiempo (depresión, alteración conductual del sueño REM, estreñimiento, hiposmia, etc.) en la mayoría de casos.

Los hallazgos y el estadiaje propuesto por Braak decantaron en la aparición del concepto de una fase premotora de la enfermedad (con síntomas no motores como la hiposmia, estreñimiento, etc. y sin los síntomas motores parkinsonianos típicos) y se llegó a ampliar a una fase preclínica (con alteración en estadios de neuroimágenes en pacientes asintomáticos) y una fisiológica (caracterizada por presencia de genes mutados relacionados a la enfermedad de Parkinson). A todas estas fases se las agrupó bajo el término síndrome de riesgo para desarrollar enfermedad de Parkinson.²⁷⁸⁻²⁸⁰ Quedaba atrás la concepción simplista de que la enfermedad de Parkinson se limitaba a la presencia del temblor, la rigidez y la bradicinesia.

Por tanto, el estadiaje propuesto tuvo un profundo impacto en la forma de concebir clínica y patológicamente la enfermedad de Parkinson. El solo hecho que esta enfermedad pudiera empezar en núcleos no dopaminérgicos, e incluso en el sistema nervioso

autonómico periférico, influyó la manera de pensar en una enfermedad temprana y en cómo desarrollar biomarcadores para un diagnóstico precoz.

Por cierto, el estudio de Braak dejó algunas interrogantes como, por ejemplo, que esa secuencia de afectación anatómica con el avance de la enfermedad no se cumpliría en todos los pacientes y el hecho que los resultados se basaron solo en la patología de la sinucleína alfa (cuerpos y neuritas de Lewy), mas no en neurodegeneración propiamente. No toda la comunidad médica ha aceptado la propuesta de Braak pero es cierto que muchos autores han replicado sus hallazgos.²⁸¹⁻²⁸³

Es interesante, finalmente, señalar que Braak había estudiado en la década de 1990 la enfermedad de Alzheimer y, con base en la presencia de ovillos neurofibrilares, se propuso un estadiaje patológico similar al que luego se haría con la enfermedad de Parkinson.^{284, 285}

Otro hallazgo de importancia y relacionado a lo anterior fue el encontrar cuerpos de Lewy en las neuronas del sistema nervioso entérico, específicamente en el plexo submucoso de Meissner y el plexo mientérico de Auerbach. En 1987, S. J. Qualman y col. habían encontrado dichos cuerpos en el plexo mientérico de dos pacientes con enfermedad de Parkinson y disfagia²⁸⁶ y W.J. Kupsky y col., en 1987, describieron también cuerpos de Lewy en las neuronas ganglionares del plexo mientérico del colon en un paciente con enfermedad de Parkinson.²⁸⁷ Braak y col., en 2006, reportaron la presencia de cuerpos de Lewy con inmunorreactividad a la sinucleína alfa a nivel del estómago de cinco pacientes con enfermedad de Parkinson.²⁸⁸

De esta manera y en concordancia con el estadio I de Braak, se establecía de alguna manera una posible ruta de acceso con el exterior o el medio ambiente a nivel de la mucosa digestiva (y/o quizá la mucosa olfatoria), en donde algún patógeno externo (no identificado aún) podía ingresar por alguna de esas mucosas, ingresar a las neuronas periféricas e inducir una mal plegamiento de la sinucleína alfa para luego ir ascendiendo de manera centrípeta a través del sistema nervioso periférico hacia el sistema nervioso central, en una especie de “siembra”, que se asemejaría a lo que sucede con la proteína priónica mutada.²⁸⁹ El posible rol de mecanismos priónicos en la patogenia de la enfermedad de Parkinson se comenta en un capítulo próximo a través de otros hallazgos que complementarían esta apasionante línea de investigación.

Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson

20

Cómo se trataba la enfermedad de Parkinson hasta mediados del siglo XX? El mismo James Parkinson en su ensayo sugería al mercurio o las sangrías como alternativas de tratamiento y en las siguientes décadas del siglo XIX hubo sugerencias de emplear belladona, cloroformo, cornezuelo de centeno, estricnina y hasta hierro. Guillaume Duchenne de Boulogne, en Francia, y Wilhelm Erb, en Alemania, promovieron el uso del galvanismo, mientras que Charcot promovía el uso de una silla vibratoria, con base en la observación que muchos pacientes experimentaban clara mejoría luego de pasar horas en carruajes, trenes o montando a caballo.

Una vez descubiertos los alcaloides de las plantas de la familia de las solanáceas, en la primera mitad del siglo XIX, se empezó a tratar a los pacientes con belladona, escopolamina, atropina, hioscina, codeína, quinina, caféina y colchicina. De estas, las que quizás mejores resultados ofrecieron fueron la hiosciamina, la escopolamina (hioscina) y la duboisina.¹⁶⁰

Charcot, según narraba su discípulo alemán Leopold Ordenstein, prescribía dos a tres gránulos de hiosciamina, diariamente, a sus pacientes con enfermedad de Parkinson y, a veces, la combinaba con productos derivados del cornezuelo de centeno, que fueron la base de los primeros agonistas dopaminérgicos.²⁹⁰ En Alemania, Erb empezó a prescribir hioscina y, tiempo después, Emanuel Mendel, la duboisina. Gowers, en Londres, prefería emplear una combinación de arsénico y *cannabis* y, casi a finales del siglo XIX, Hermann Oppenheim, en Berlín, empleaba ampliamente la hioscina. Finalmente, Charcot, Gowers y otros promovían también, y de manera complementaria, programas de descanso y de reducción de estrés.

En el siglo XX, se empezó a estudiar las sustancias bioquímicas del sistema nervioso y se le dio inicial importancia a la acetilcolina y su rol en el sistema nervioso periférico y autonómico. A tal punto que, en 1936, Otto Loewi y Henry Dale ganaron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología, por sus descubrimientos en torno a este neurotransmisor. Wilhelm Feldberg, médico fisiólogo alemán que emigró a Inglaterra a trabajar con Dale, estudió la acetilcolina en el sistema nervioso central y descubrió que la atropina tenía efectos contrarios a la acetilcolina.

Con esta información, se empezó a buscar y diseñar, a través de la industria farmacéutica, compuestos con propiedades anticolinérgicas-antimuscarínicas que puedan ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, con mínimos efectos secundarios y a bajo costo.¹⁶⁰ En 1945, se sintetizó el caramifeno, la primera droga antimuscarínica para tratar la enfermedad de Parkinson, que era una sustancia modificada de la atropina y la escopolamina.

En 1949, se decidió hacer estudios clínicos con otro compuesto, el trihexifenidilo (Artane[®], Wyeth).²⁹¹ En la década de 1950, muchas otras drogas antimuscarínicas sintéticas empezaron a comercializarse como la benztropina (Cogentin[®]; Merck Sharp & Dohme), el biperideno (Akineton[®], Knoll) o la cicrinmina (Pagitane[®], Eli Lilly). Asimismo, derivados anfetamínicos también fueron de gran utilidad durante esos años, incluso, se llegó a combinar ambos tipos de moléculas.²⁹²

Inhibidores de la MAO-B

La presencia de monoamino-oxidasas (MAO) –término propuesto por Zeller, en 1938–, se conoce desde los inicios del siglo XX y tienen como acción principal la deaminación oxidativa de las monoaminas. En las décadas de 1950 y 1960, se observó que muchas drogas contra la tuberculosis tenían propiedades de elevar el humor. Luego, se comprobó que una de ellas, la iproniazida, era un potente inhibidor de la MAO.

En la búsqueda de moléculas que inhibieran la MAO y tuvieran propiedades estimulantes sobre el sistema nervioso central, se encontró que un efecto adverso serio era la elevación de la presión arterial y que este se asociaba al consumo de queso (“efecto queso”). Más tarde, se determinó la participación de la tiramina del queso curado en esta repuesta hipertensiva.²⁹³

Muchas de estas moléculas inhibitoras de la MAO, en realidad, eran derivados de la anfetamina y la metanfetamina, y una en particular, sintetizada en 1965 y denominada fenilisopropil-N-metilpropinilamina, era un compuesto que inhibía fuerte e irreversiblemente la MAO sin producir el efecto queso.²⁹⁴ Este compuesto fue separado en dos isómeros y la forma levógira, al inicio, se le denominó deprenilo y más tarde se le cambió el nombre por selegilina. Por otro lado, J. P. Johnston postuló que existirían dos formas de MAO, según la respuesta a varios fármacos, y las bautizó como MAO-A y MAO-B.²⁹⁵ Selegilina se convertía en un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B sin el efecto indeseable de producir crisis hipertensivas.

A pesar de los hallazgos de nuevas enzimas en el sistema nervioso central, de su efecto sobre ciertos neurotransmisores y de la posibilidad de inhibirlas con nuevas sustancias, no hubo gran interés de parte de la comunidad médica, sino hasta 1975, en que se celebró la segunda conferencia internacional sobre MAO.

Birkmayer y Hornykiewicz ya habían considerado, a inicios de la década de 1960, la adición de un inhibidor de la MAO a la levodopa para el tratamiento del Parkinson. Sin embargo, debido a la potenciación de eventos adversos de la levodopa, se tuvo que abandonar esta línea de investigación. Sin embargo, con la aparición de deprenilo, Birkmayer y col., en 1977, asociaron levodopa a un inhibidor de la dopa-descarboxilasa y a deprenilo. Encontraron una clara mejoría clínica sin incremento de los efectos adversos de la levodopa.²⁹⁶ El beneficio se atribuyó no solo a la inhibición MAO-B, sino también a la acción psicoestimulante similar a la anfetamina, que ocasiona una mejor disponibilidad de dopamina en sus respectivos receptores. Posteriormente, este resultado fue corroborado por varios investigadores.²⁹⁷

Líderes de opinión de entonces, como Melvin Yahr, André Barbeau y Walther Birkmayer, que venían empleándolo en sus pacientes por algunos años, se pronunciaron en favor de deprenilo y sus efectos en potenciar la levodopa, con mejora de la calidad de vida e, incluso, prolongación de la sobrevida de los pacientes con Parkinson.^{297,298}

En este escenario, y con el antecedente del hecho que la MPTP se convertía a MPP+ a través de la MAO-B, se diseñó uno de los estudios más importantes en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el famoso estudio DATATOP (*Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism*), que empezó en 1987. Fue un estudio multicéntrico a cargo del *Parkinson Study Group*, cuyos principales investigadores fueron Ira Shoulson y Stanley Fahn.

El estudio reclutó ochocientos pacientes con enfermedad de Parkinson inicial y se les asignó a uno de los siguientes cuatro brazos: placebo, tocoferol, deprenilo o deprenilo + tocoferol. La meta era identificar qué grupo requería prontamente el uso de levodopa, debido a la aparición de discapacidad generada por el propio avance de la enfermedad. El grupo de deprenilo, en promedio, requirió levodopa nueve meses después que el resto de grupos; además, fue el grupo que experimentó clara mejoría motora en los primeros tres meses del tratamiento, así como un empeoramiento claro de los síntomas motores cuando se suspendía la droga activa.

Los resultados del estudio DATATOP fueron publicados, en 1993, en la influyente revista *New England Journal of Medicine*, y, aunque los autores concluyeron que la causa de este beneficio clínico no estaba clara, se extendió el concepto que el deprenilo poseía un efecto neuroprotector o al menos un efecto enlentecedor de la enfermedad.²⁹⁹

Análisis posteriores del estudio DATATOP y su seguimiento a largo plazo determinaron que el beneficio clínico evidenciado con deprenilo, renombrado como selegilina (Carbex[®], DuPont Pharma; Eldepryl[®], Orion Pharma), se debía probablemente a sus derivados anfetamínicos y a un incorrecto diseño metodológico del estudio, que no permitían evaluar adecuadamente su potencial efecto enlentecedor de la enfermedad.^{300,301}

Tiempo después apareció la rasagilina (Azilect[®], Teva), esta vez como un inhibidor reversible MAO-B de segunda generación, más potente y selectivo hacia la MAO-B que la selegilina. Los resultados de los estudios fase I y II en enfermedad de Parkinson inicial se publicaron en 1997 y los principales estudios fase III, como los estudios TEMPO y ADAGIO, se publicaron los años 2002 y 2009, y emplearon un diseño diferente e innovador, para el estudio de un potencial efecto enlentecedor. Los resultados fueron alentadores.

Luego, apareció otro inhibidor, la safinamida (Xadago[®], Zambon UK), con propiedades no solo dopaminérgicas, sino también no dopaminérgicas (glutamatergicas). Así, se convirtió en el único en su clase en ser aprobado para su uso en pacientes con Parkinson, en 2015.

Agonistas dopaminérgicos

El conocimiento de los efectos de la apomorfina sobre el sistema nervioso posiblemente se remonta a cientos de años. Los bulbos y las raíces de las especies de nenúfares (*Nymphaea*) contienen una variedad de aporfinas, incluida la apomorfina, y habrían sido empleadas por los mayas y en el antiguo Egipto.

El primer agonista dopaminérgico fue la apomorfina y resultó de la combinación de la morfina con ácido sulfúrico, en 1845, y luego a través de la combinación de morfina con el ácido hidrocórico, en 1869. Fue empleado inicialmente en medicina veterinaria.³⁰²

La primera referencia al uso de la apomorfina (Apokyn[®], Mylan Bertek) en la enfermedad de Parkinson y la corea de Sydenham (baile de San Vito) se remonta a una publicación de E. Wiell, en 1884.³⁰² Ya en el siglo XX se empleó por primera vez en la enfermedad de Parkinson, en 1951, con cierta utilidad, pero tenía el inconveniente de producir una respuesta de corta duración, náuseas y vómitos, nefrotoxicidad y debía ser aplicada de manera subcutánea.^{303,304} Sin embargo, el perfil de la apomorfina como un estimulante dopaminérgico que podía aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson impulsó la búsqueda de moléculas similares.

Así, el siguiente fue el pirbedilo (Trivastal[®], Servier), con efectos similares a la apomorfina y, además, disturbios en la esfera neuropsiquiátrica.³⁰⁵ El mesilato de bromocriptina (Parlodel[®], Sandoz) fue ensayado en humanos por vez primera en 1967; hacia 1970, se había demostrado su rol en la disminución de la secreción de dopamina en neuronas hipotalámicas, y, en 1973, se estableció su rol en la inhibición de la secreción de prolactina. En 1974, Donald Calne y col. lo emplearon en veinte pacientes con enfermedad de Parkinson, en el Hospital de Hammersmith, en Londres, y publicaron sus resultados en la revista *British Medical Journal*.³⁰⁶ Estudios posteriores realizados por su grupo confirmaron la eficacia de la bromocriptina en pacientes con Parkinson que recibían levodopa y que, incluso esta última, podía reducirse y hasta suspenderse en algunos casos.³⁰⁷ En 1978, se convirtió en el primer agonista dopaminérgico aprobado para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Durante la década de 1980, se desarrollaron la lisurida (Dopergin[®], Schering AG) y la pergolida (Permax[®], Eli Lilly), con similar perfil de acción pero con el inconveniente de que todos, hasta ese momento, eran derivados ergolínicos y, por tanto, poseían efectos secundarios con su uso crónico.³⁰⁸

Durante la década de 1990, apareció una nueva generación de agonistas no ergolínicos como el pramipexol (Mirapex[®], Boehringer Ingelheim),³⁰⁹ el ropinirol (Requip[®], SmithKline Beecham)³¹⁰ y la rotigotina (Neupro[®], UCB Pharma). Al inicio, con estudios abiertos y con pequeños grupos de pacientes, y, posteriormente, con estudios multicéntricos doble ciego, se demostró la eficacia clínica de estos nuevos agonistas tanto en monoterapia como en terapia asociada a la levodopa.

Inhibidores de la COMT

Uno de los impedimentos para que la levodopa asociada a un inhibidor periférico de la dopa Descarboxilasa llegue en cantidades adecuadas al cerebro es la competencia con otros aminoácidos e incluso con su propio metabolito, 3-O-metildopa, a través de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT).

La COMT fue identificada por Axelrod y Tomchick, en 1958, y poco después se sintetizaron los primeros inhibidores de esta enzima, aunque con pobre valor farmacológico, toxicidad, pobre selectividad y farmacocinética desfavorable.³¹¹ A fines de la década de 1980, y luego de algunas modificaciones bioquímicas, aparecieron los nitrocatecoles o inhibidores de la COMT de segunda generación, tales como tolcapona (Tasmar[®], Roche), entacapona (Comtan[®], Novartis) y nitecapona (no comercializada). Tolcapona inhibe las COMT periférica y cerebral, mientras que entacapona, solo la periférica.

Los primeros ensayos de tolcapona y entacapona en pacientes con enfermedad de Parkinson, al inicio sin y, luego, con fluctuaciones motoras aparecieron a mediados de los años 1990.³¹²⁻³¹⁵ En 1997, tolcapona es introducido en Europa y Estados Unidos, y un año después, entacapona ingresa al mercado farmacéutico en Europa y, en 1999 en Estados Unidos. En 1998, la tolcapona fue retirada en muchos países debido al reporte de casos de hepatotoxicidad grave así como de síndrome neuroléptico maligno. No obstante, años después, la tolcapona fue readmitida en algunos países con ciertas restricciones. Hacia el año 2013, aparecieron los primeros estudios fase I con un nuevo inhibidor COMT de tercera generación, opicapona (Ongentys[®], Bial). A partir de 2015 se publicaron los resultados de estudios fase II^{316,317} y, en 2020, finalmente, la FDA brindó la aprobación para su uso como dosis única diaria en el manejo de pacientes que presenten fluctuaciones motoras.

Amantadina

La historia del uso de amantadina en la enfermedad de Parkinson es curiosa, pues fue fruto de un hecho fortuito. La amantadina (Symmetrel[®], Endo) fue concebida como un medicamento antiviral contra la influenza asiática A2 y aprobada para tal fin, en 1966. En abril de 1968, una paciente con Parkinson reportó haber mejorado notablemente, sobre todo, en cuanto al temblor y la rigidez luego de tomar amantadina, 100 mg, dos veces al día.³¹⁸ Robert Schwab y col., del *Massachusetts General Hospital*, decidieron, en conjunto con el fabricante, ensayar el uso de la amantadina en diez pacientes con Parkinson y se evidenció una mejoría en siete de ellos.

Con ese resultado, Schwab y col., en junio de 1968, decidieron iniciar un estudio con una serie más grande de pacientes. Ciento sesenta y tres pacientes fueron reclutados y recibieron entre 100 y 300 mg diarios de amantadina, durante semanas a meses. El 66 % presentó algún grado de mejoría, que iba desde un leve alivio de síntomas hasta una importante reducción de la acinesia y la rigidez.³¹⁹

En los siguientes años, la amantadina fue muy usada en pacientes con enfermedad de Parkinson y parkinsonismo posencefálico. Sin embargo, coincidió en el tiempo con la aparición de la levodopa y, por esto, la amantadina fue empleándose cada vez con menos frecuencia, y, en la actualidad, prácticamente solo se usa para el control de discinesias por levodopa y para la reducción de las fluctuaciones motoras.³²⁰

La cirugía como alternativa para tratar los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, en especial el temblor, surgió a inicios del siglo XX y básicamente buscaba lesionar la vía corticoespinal. Por esto se realizaron lesiones que iban desde rizotomías, cordotomías anteriores, piramidotomías, tractotomías mesencefálicas hasta cortectomías.³²¹ En 1927, Hugo Spatz propuso el concepto de sistema extrapiramidal conformado por los ganglios o núcleos basales en donde residiría el sustrato anatómico de los trastornos del movimiento³²² y es así que, en 1939, el neurocirujano estadounidense Russel Meyers practicó la primera resección parcial del núcleo caudado en un paciente con parkinsonismo posencefálico y obtuvo un buen control del temblor.

Hacia la década de 1950 se habían reportado cirugías con lesiones en núcleo caudado, asa lenticular y globo pálido. El gran neurocirujano estadounidense Irving Cooper fue uno de los pioneros en preferir el globo pálido y desarrolló la palidotomía, al inicio por lesión vascular y luego por lesión neurolítica (quimiopalidectomía).^{323,324} Fue seguido por diversos grupos en el mundo como F. Fenelon, G. Guiot y S. Brion, en Francia, y el mismo Meyers, en Estados Unidos.³²⁵ Posteriormente, en las décadas de 1960 y 1970, se practicaron lesiones del tálamo, con buena respuesta, que llegaron a reemplazar durante varios años al globo pálido como zona preferida.

Múltiples métodos lesionales fueron empleados (radiofrecuencia, criocirugía, inyecciones de alcohol, leucotomías, entre otros) y se empezó a perfeccionar la estereotaxia que había sido concebida y diseñada por Victor Horsley y R. H. Clarke, en 1907, para insertar electrodos en ciertas zonas profundas del cerebro de monos, para lo cual tuvieron que concebir un atlas estereotáxico. Recién en 1947, Earnst Spiegel y Henry Wycis, en Filadelfia, desarrollaron una técnica estereotáxica en humanos con el empleo de radiografías intraoperatorias y, así, lograron el primer atlas estereotáxico en humanos.³²⁶

Otros neurocirujanos en el mundo desarrollaron también sus propios equipos estereotáxicos, tales como Lars Leksell, en Suecia; Jean Talairach y col., en Francia; Traugott Riechert y Max Wolff, en Alemania; P. Bailey y S. N. Stein, en Estados Unidos, e Hirotaro Narabayashi, en Japón.³²⁷ Las primeras palidotomías estereotáxicas se realizaron, en 1954, por Spiegel y Wycis, en Filadelfia, para casos de enfermedad de Parkinson.³²⁸ En 1957, en Alemania, Rolf Hassler introdujo la talamotomía y recomendaba lesionar el núcleo *ventralis oral posterior* para el alivio del temblor y el núcleo *ventralis oral anterior*, para mitigar la rigidez. En 1970, en Hungría, Hullay y col. optaron por la lesión del núcleo subtalámico.³²⁹

Uno de los trabajos más importantes en esa época fue el de E. Svennilson, A. Torvik, R. Lowe y L. Leksell, en Lund, Suecia. En 1960, publicaron los resultados de palidotomías en ochenta y un pacientes con parkinsonismos.³³⁰ Fue un estudio prospectivo, con seguimiento clínico de no menos de un año, con grupo multidisciplinario y evaluación minuciosa, según los estándares de la época, de la rigidez, el temblor y, en menor magnitud, la hipocinesia, con un alivio promedio de los dos primeros signos del 79 % y del 82 %. Todo esto en una época en la que ya prevalecía la talamotomía. La palidotomía fue retomada años después por Laitinen y col. y sus resultados favorables sobre la hipocinesia, el temblor, la rigidez y las discinesias por levodopa fueron publicados en 1992.

En 1968 empezó a promoverse el registro con microelectrodos como herramienta adicional para confirmar la correcta identificación de la zona a lesionar y, desde entonces, muchos neurocirujanos en el mundo la usaron rutinariamente.³³²

Todos estos importantes avances fueron relativamente abandonados como estrategias quirúrgicas para el manejo de los pacientes con enfermedad de Parkinson cuando se descubrió la levodopa, en 1967, y empezó a ser usada ampliamente desde los inicios de la década de 1970. Sin embargo, el desarrollo de discinesias y el no siempre adecuado control de síntomas en formas avanzadas de la enfermedad hicieron que se retomara las cirugías ablativas en la década de 1980, que coincidió con el descubrimiento de la tomografía computarizada y, posteriormente, la resonancia magnética.

La palidotomía unilateral tuvo cada vez mayor evidencia en cuanto a su utilidad para el control de la rigidez y bradicinesia, así como para el de las discinesias inducidas por levodopa.^{331,333} Las palidotomías bilaterales debían evitarse, por su alta incidencia de efectos adversos como alteraciones en el habla, deglución, marcha y postura.^{334,335}

La talamotomía a nivel del núcleo ventral intermedio medial (VIM) se restringió casi exclusivamente para el control del temblor parkinsoniano grave y refractario al tratamiento farmacológico.³³⁶⁻³³⁸ La subtalamotomía se retomó al final de la década de 1990, a pesar del temor de poder inducir un hemibalismo como evento adverso, aunque las primeras series fueron muy alentadoras.³³⁹

Ya, en 1985, J. Siegfried, en Zúrich, había notado el alivio del temblor en un paciente con enfermedad de Parkinson a quien se realizó estimulación cerebral profunda en el tálamo para el alivio de un síndrome doloroso. El empleo de la estimulación cerebral profunda (*deep brain stimulation*, en inglés) en la enfermedad de Parkinson, se remonta a 1987, cuando un equipo liderado por el neurocirujano Alim Benabid y el neurólogo Pierre Pollak, de la escuela de Grenoble, Francia, realizaron una estimulación a alta frecuencia del núcleo VIM talámico y provocaron alivio contralateral inmediato del temblor en seis pacientes.³⁴⁰ Los resultados eran similares a la talamotomía con una menor morbilidad, sin embargo, el beneficio solo se observó en el temblor, mas no en los otros síntomas motores de la enfermedad como la acinesia o la rigidez. Se decidió entonces explorar otras potenciales dianas como el globo pálido interno y el núcleo subtalámico.

Mahlong DeLong, de la Universidad de Emory, en Estados Unidos, venía estudiando por años el rol de los ganglios basales en el control del movimiento. En 1990, reportó que luego de lesionar el núcleo subtalámico en primates parkinsonianos por MPTP, los síntomas motores mejoraban notablemente.³⁴¹ Por esto, en 1993, A. Benabid, P. Pollak y su equipo pusieron en marcha el primer ensayo clínico en enfermedad de Parkinson avanzada y estimulación subtalámica. Los resultados fueron asombrosos, pues no solo se aliviaban los síntomas motores, sino se eliminaban los efectos secundarios de la levodopa como las discinesias y las fluctuaciones.³⁴² Además, con la ventaja de no generar lesiones ablativas irreversibles.

La estimulación subtalámica fue el inicio de una revolución en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. Sobre todo, para casos de difícil manejo terapéutico con los fármacos disponibles o para aquellos que presentaran complicaciones motoras graves por el uso de la levodopa. De hecho, para muchos, fue la segunda gran revolución en el manejo de la enfermedad de Parkinson luego de la aparición de la levodopa. Y al igual que Cotzias, en 1969, Alim Benabid junto a Mahlong DeLong se hicieron acreedores al Premio Lasker-DeBakey, en el año 2014.

En 1997, la FDA aprobó la estimulación cerebral profunda en el núcleo VIM del tálamo para casos de temblor esencial y formas tremolantes graves de la enfermedad de Parkinson, y, en el año 2002, aprobó su uso en el globo pálido interno y núcleo subtalámico. Han transcurrido casi tres décadas desde sus inicios y, en la actualidad, son miles de pacientes que han sido sometidos a este procedimiento en decenas de lugares alrededor del mundo y en aquellos que han sido bien seleccionados, con cumplimiento riguroso de los criterios clínicos, el beneficio clínico es inmediato y el cambio en la calidad de vida es impactante.

Al día de hoy, la cirugía de ambos núcleos, el globo pálido interno y el núcleo subtalámico, tienen diferentes indicaciones clínicas y ambos tienen ventajas y desventajas, pero la evidencia es contundente en mostrar una eficacia clínica inmediata con cualquiera de las dos posibles opciones, con mantenimiento de esta eficacia a largo plazo.³⁴³

Las innovaciones a lo largo del tiempo han incluido la doble estimulación o estimulación bilateral con dos estimuladores y luego con un solo estimulador para ambos lados del cerebro, las baterías de mayor duración, los electrodos direccionales para delinear mejor el volumen de tejido a estimular, los mejores protocolos de imágenes en resonancia magnética, entre otros. Además, existen estudios que han evaluado la estimulación cerebral profunda en pacientes con menor tiempo de complicaciones motoras (por ejemplo, cuatro años vs. los clásicos diez años requeridos para los procedimientos habituales) y los resultados son alentadores.³⁴⁴ En los últimos años, nuevas dianas están siendo estudiadas, entre ellas el núcleo pedunculopontino, la zona incierta o el núcleo centromedial del tálamo. Los estudios en curso dirán si resultan ser dianas apropiadas y ventajosas respecto a las actuales.

En la búsqueda de procedimientos mínimamente invasivos, hace algunos años, surgió el ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado por resonancia magnética (*MR-guided high-intensity focused ultrasound*, HIFUS por sus siglas en inglés). Este genera una termocoagulación muy localizada y se ha convertido en una nueva y eficaz alternativa para generar lesiones ablativas no invasivas y controlar, por ejemplo, temblores refractarios. Los primeros reportes aparecieron en 2013.³⁴⁵ En el año 2014, Anouk Margara y col., en Suiza, fueron los primeros en reportar su uso en la enfermedad de Parkinson. Ellos describieron los resultados obtenidos por la lesión del tracto palidotálamico en trece pacientes, con una mejoría promedio del 60 % en el puntaje de la UPDRS.³⁴⁶

En 2015, Ilana Schlesinger y col., en Israel, realizaron talamotomías a nivel del VIM, para el alivio del temblor parkinsoniano grave y refractario, en siete pacientes, y reportaron una mejoría notable.³⁴⁷ En 2018, los mismos autores ampliaron el estudio a treinta pacientes con temblor esencial y enfermedad de Parkinson tremolante y obtuvieron una mejoría de aproximadamente el 50 %, según las escalas utilizadas.³⁴⁸ Estudios posteriores han mostrado mejorías similares de aproximadamente el 50 % en promedio.³⁴⁹

Posteriormente, el grupo español de José Obeso y col. realizó el primer estudio abierto de subtalomotomía unilateral por HIFUS en una serie de diez pacientes con enfermedad de Parkinson marcadamente asimétrica y obtuvo una mejoría promedio del 50 % en el puntaje de la UPDRS-III.³⁵⁰ Los escasos reportes de palidotomía unilateral por HIFUS han demostrado seguridad y eficacia en el control de discinesias por levodopa.³⁵¹ HIFUS es una tecnología relativamente nueva de ablaciones focalizadas no invasivas y, aunque ya tiene aprobaciones en muchos países, queda por determinar los resultados de estudios aleatorizados, la seguridad y la eficacia de procedimientos bilaterales y la duración de los resultados en el tiempo, entre otros.

Neuroimágenes en la enfermedad de Parkinson

22

Así como el desarrollo de la neurofisiología y, posteriormente, la neurofarmacología constituyeron durante la segunda mitad del siglo XX hitos importantes en la neurología, el desarrollo de las neuroimágenes constituyó también un paso gigante en la comprensión de muchas enfermedades del sistema nervioso, mediante la visualización de estructuras anatómicas, a través de la tomografía o la resonancia magnética, o de imágenes funcionales, como en la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés).

La primera tomografía axial computarizada (TAC) tomada a un ser vivo sucedió el 1 de octubre de 1971. Meses después, en abril de 1972, las primeras imágenes de algunas patologías cerebrales fueron presentadas en el trigésimo segundo congreso del Instituto Británico de Radiología y causaron un gran impacto en la comunidad médica. Hacia 1973, aparecían las primeras publicaciones en revistas médicas y por 1974 numerosos equipos de tomografía axial computarizada se encontraban en muchas ciudades de Estados Unidos y del mundo y se empleaban en diversas indicaciones médicas.³⁵²

Los creadores de la TAC fueron el ingeniero británico Godfrey Hounsfield, de *Electric and Music Industries* (EMI), y el físico sudafricano Allan M. Cormack, de la universidad de Tufts, en Massachusetts, quienes obtuvieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología, en 1979, por este descubrimiento. La TAC es de gran utilidad en muchas condiciones neurológicas, pero, a decir verdad, desde entonces, poco o nada ha contribuido al diagnóstico o el seguimiento de la enfermedad de Parkinson, aunque debe decirse que en parkinsonismos secundarios por depósito de minerales o en condiciones como la hidrocefalia es de gran utilidad.³⁵³

La tecnología siguió desarrollándose y, a inicios de la década de 1970, apareció la resonancia magnética. Si bien es cierto, esta tecnología mostraba imágenes anatómicas increíblemente nítidas y desde diversos ángulos de visualización, la potencia de los primeros resonadores tampoco aportaba información de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Por muchos años, un par de décadas al menos, se consideró que la resonancia magnética nuclear realmente no iba a tener ninguna relevancia en esta enfermedad.

Los primeros estudios de resonancia magnética que intentaron visualizar la sustancia negra y el putamen en individuos sanos y en pacientes con enfermedad de Parkinson, se remontan a los inicios de la década de 1980. Muchos de estos con resultados insatisfactorios, poco específicos e, incluso, contradictorios.^{354,355}

A partir de la década de 1990, los estudios se centraron específicamente en la sustancia negra y se encontró una reducción en el ancho de la misma y una menor intensidad de señal.³⁵⁶ Estos resultados se reportaron con el empleo de diversas secuencias, como T2, T1, y difusión en resonadores de 1,5 teslas (T) y 3 T.^{357,358} Coincidentemente, en esa década empezó a describirse los primeros signos radiológicos característicos de algunos parkinsonismos atípicos como la atrofia multisistémica o la parálisis supranuclear progresiva.³⁵⁹

Para entonces, las secuencias convencionales de resonancia magnética poseían aún una baja sensibilidad, pero con la mejora de la tecnología aparecieron las secuencias de pulsos avanzadas y las técnicas de campo ultraalto, que proveyeron muchas ventajas, en especial, para el estudio del tronco encefálico y estructuras subcorticales. En la actualidad, secuencias sensibles a la detección de melanina o hierro, entre otras, permiten estudiar estructuras como la sustancia negra de manera más clara.

Es así que, en el año 2006, Makoto Sasaki y col., en Tokio, mediante el estudio de imágenes que detectaban preferentemente la neuromelanina con un resonador 3 T, reportaron haber identificado, en controles sanos, un área de hiperseñal en secuencia T1, que correspondía a la sustancia negra y el locus cerúleo. También observaron como esta señal disminuía su intensidad en pacientes con Parkinson.³⁶⁰ A inicios de la década de 2010, y con el desarrollo de resonadores cada vez más potentes (hasta 7 T), aparecieron reportes en los que permitían la visualización y la delimitación de la sustancia negra, esta

vez a través del contenido de hierro en la misma, y como se difuminaba en pacientes con enfermedad de Parkinson.^{361,362}

Para la interpretación de los hallazgos que iban a suscitarse y los que sobrevendrían, es necesario mencionar que, en el año 1999, el grupo de investigación liderado por Yves Agid, en La Salpêtrière, publicó en la revista *Brain* dos artículos trascendentes. En ellos desarrollaron un análisis de compartimientos al interior de la sustancia negra humana, con base en la inmunohistoquímica de la calbindina D28K, y pudieron identificar dos divisiones de la sustancia negra. Una de ellas pobre en calbindina, a la que llamaron nigrosoma (en realidad fueron cinco nigrosomas numerados del uno al cinco) y otra zona rica en calbindina, denominada matriz, en la que se encontraban inmersos los nigrosomas.^{363,364}

Con este antecedente, en el año 2013, un grupo de investigadores de Nottingham, Reino Unido, con el empleo de un resonador 7 T, logró la visualización de los nigrosomas de la sustancia negra y, en especial, del nigrosoma 1, en personas sanas. Lo describieron como un área redonda de hiperseñal rodeada de un halo de hiposeñal a nivel de la sustancia negra, que semejaba el aspecto de una “cola de golondrina”.³⁶⁵ Además, determinaron que en la enfermedad de Parkinson esta hiperseñal disminuía en intensidad y, por lo tanto, dejaba de apreciarse esa “cola de golondrina”. Por primera vez, la resonancia magnética visualizaba una de las principales anomalías histopatológicas características de esta enfermedad.

Estudios posteriores lograron replicar estos hallazgos con el empleo de resonadores de menor potencia (1,5 y 3 T) e, incluso, los observaron en etapas tempranas de la enfermedad de Parkinson, lo cual podría convertirlos en un potencial biomarcador temprano de esta enfermedad.^{366,367}

Otro estudio de imagen estructural lo constituye la ecografía o ultrasonografía. En el año 1995, Georg Becker y col., de la Universidad de Wulzburg, Alemania, publicaron en la revista *Neurology* un hallazgo en la sustancia negra de pacientes con enfermedad de Parkinson, con el empleo de la ultrasonografía transcraneal.³⁶⁸ El hallazgo consistía en la apreciación de una hiperecogenicidad de la sustancia negra que no se visualizaba en controles sanos.

Con los años, diversos investigadores replicaron estos hallazgos y se establecieron los patrones siguientes: 1) la hiperecogenicidad de la sustancia negra está presente en alrededor del 90 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson; 2) esta hiperecogenicidad no se asocia a mayor gravedad del cuadro; 3) el tamaño de la misma se mantenía estable a lo largo de los años. Es cierto que en personas mayores de ochenta años neurológicamente sanas, es posible encontrar esta característica sonográfica, pero existen varios reportes de seguimiento de sujetos sanos con este hallazgo que desarrollaron enfermedad de Parkinson en los siguientes años.³⁶⁹ Por tanto, podría constituir un factor predictivo importante aunque aún no ha sido validado como biomarcador temprano para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.³⁷⁰

Las neuroimágenes funcionales permiten la visualización, la caracterización y la medición de los procesos biológicos a nivel celular y, hasta, molecular *in vivo*. A fines de la década de 1970 aparecieron los primeros estudios cerebrales de PET, con el empleo de 18F-DOPA, para el estudio de la integridad de la vía nigroestriada en animales, seres humanos controles y, luego, en pacientes con enfermedad de Parkinson.³⁷¹⁻³⁷³ La aparición de la SPECT, para el estudio de los neurotransmisores cerebrales en controles sanos y, luego, en enfermedades como el Parkinson fue algo posterior y se remonta al año 1993.^{374,375}

Ambos estudios, la PET y la SPECT, permitieron evidenciar la pérdida progresiva de terminaciones dopaminérgicas estriatales, que se correspondía con la muerte de las neuronas de la sustancia negra. Con los años, las técnicas de estudio fueron mejorando y diversos trazadores se desarrollaron con afinidad hacia diversas estructuras como los receptores dopaminérgicos postsinápticos D1 y D2, enzimas como la dopa-descarboxilasa o la monoamino-oxidasa B, proteínas transportadoras como el recaptador de dopamina o el transportador vesicular de dopamina, entre otros.³⁷⁶

Luego de casi tres décadas podría establecerse que, en la actualidad, los estudios funcionales son de utilidad para ayudar al diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson en casos como, por ejemplo, el reclutamiento de pacientes para estudios clínicos; monitorizar la progresión de la enfermedad y, finalmente, para evaluar los efectos favorables de tratamientos sintomáticos o modificadores de enfermedad. Cada uno de ellos posee ventajas y desventajas frente al otro. Así, se ha determinado que la SPECT empleada en

estudios preclínicos tiene mejor resolución espacial que la PET, pero la PET usada en el área clínica tiene, a su vez, una mejor resolución. La PET tiene una mayor sensibilidad y resolución temporal, sin embargo, es más costosa y no es móvil, pues debe estar cerca del ciclotrón productor de isótopos.

Nuevos sistemas híbridos, la PET/TAC y la PET/RMN, junto al desarrollo de nuevos radiotrazadores están innovando la neuroimagenología funcional en múltiples enfermedades y, en especial, en la de Parkinson.³⁷⁷

Trasplante celular: de la médula adrenal a las células madre

A fines de la década de 1970 se publicaron dos artículos que demostraban que el trasplante intracerebral de tejido mesencefálico fetal rico en células dopaminérgicas podía aliviar los síntomas parkinsonianos inducidos de manera experimental en ratas. En el primero, Andes Björklund y Ulf Stenevi, de Suecia, reportaron con éxito el trasplante de células del tegmento ventral mesencefálico embrionario de ratas implantadas en la corteza parietal de ratas adultas a las que se les había inducido un parkinsonismo, por destrucción de la sustancia negra con 6-OHDA.³⁷⁸ En el segundo, Mark Perlow y un equipo conjunto de Estados Unidos y Suecia, en 1979, publicaron en la revista *Science*, los resultados de implantar tejido mesencefálico fetal en una zona adyacente al núcleo caudado, con lo que se evidenció crecimiento axonal y mejoría sintomática del parkinsonismo inducido en ratas.³⁷⁹

Estos hallazgos abrieron la posibilidad de una nueva alternativa terapéutica de la enfermedad de Parkinson, con base en el reemplazo de las neuronas muertas por nuevas células sanas trasplantadas. Paradójicamente, el primer ensayo clínico en seres humanos, efectuado por Backlund y col., en 1985, no se realizó realmente con células fetales, sino que fue un trasplante autólogo de médula adrenal en la cabeza del núcleo caudado en dos pacientes con enfermedad de Parkinson. La finalidad era de proveer una fuente local de catecolaminas, y los resultados iniciales fueron bastante alentadores.³⁸⁰ Dos años después, en 1987, el mismo grupo publicó los resultados de la misma técnica en dos nuevos pacientes y solo observaron una mejoría parcial y transitoria.³⁸¹

Ese mismo año 1987, Ignacio Madrazo y col., en México, reportaron de manera preliminar dos casos de trasplante autólogo de médula adrenal en el núcleo caudado del lado derecho, en pacientes jóvenes con un parkinsonismo importante, el cual mejoró

significativamente. Este trabajo fue publicado en la revista *New England Journal of Medicine* y, durante muchos años, fue una de las publicaciones más citadas en relación a la enfermedad de Parkinson.³⁸²

Un año después, Madrazo reportó los resultados en diez pacientes en la que empleó la técnica anterior, aunque los resultados fueron modestos, de cuestionable duración y, sobre todo, de dudosa replicabilidad.³⁸³ Además, la extracción de médula adrenal ocasionaba mucho estrés al paciente y, encima de esto, muchos neurocirujanos optaron por hacerlo a cirugía abierta en simultáneo a la implantación, lo que exponía a posibles complicaciones, sobre todo, en personas mayores. Coincidentemente, en 1989, Donald Peterson y col. publicaron, en la revista *Neurology*, los resultados de la autopsia realizada a uno de los pacientes de Madrazo, en la cual no encontraron células adrenales viables.³⁸⁴ Para inicios de 1990, esta técnica había sido prácticamente abandonada.

Se reavivó entonces nuevamente el interés por la implantación de tejido mesencefálico fetal humano. En 1984, se realizó un simposio internacional dedicado a los potenciales usos neuroquirúrgicos de las células fetales, cuyos resúmenes fueron publicados y difundidos en la revista *Applied Neurophysiology*. Mark Perlow, en 1987, publicó una revisión actualizada sobre el potencial uso de tejido mesencefálico fetal, en la importante revista *Neurosurgery*.^{385,386} En 1989, Olle Lindvall y col., de Suecia, reportaron los dos primeros pacientes que recibieron trasplante de células fetales aunque con escaso beneficio.³⁸⁷ Los estudios abiertos que siguieron mostraron beneficios clínicos, sin embargo, estudios doble-ciego posteriores no revelaron ningún beneficio significativo y, por el contrario, se generaron, en un subgrupo de pacientes, importantes discinesias inducidas por el tejido trasplantado.³⁸⁸

Los resultados de Perlow y de Lindvall y col. llevaron a detener este tipo de procedimiento por muchos años, sin embargo, algunas conclusiones muy importantes se lograron obtener como, por ejemplo, las siguientes: 1) que los trasplantes de células dopaminérgicas sí sobrevivían y se integraban al tejido adyacente, lo cual fue demostrado por estudios histopatológicos y a través de estudios neuroimagenológicos funcionales; 2) que se lograba el restablecimiento de la liberación de dopamina en el estriado, demostrado por la mejoría clínica de varios pacientes.³⁸⁹

Entonces, se empezó a considerar otras fuentes de neuronas dopaminérgicas. En 1998, aparecieron las células madre embrionarias humanas y, en el año 2007, las

células somáticas (fibroblastos, preferentemente) convertidas directamente en células dopaminérgicas.^{390,391} En el caso de células madre embrionarias humanas, los primeros trasplantes en animales fueron promisorios, pues mostraron un gran número de neuronas dopaminérgicas viables, sin embargo, presentaron desventajas como la capacidad de generar tumores o no haberse diferenciado completamente. En el año 2011, Sonja Kriks y col., en Nueva York, decidieron mejorar la técnica de diferenciación y, entonces, en ratones, observaron una larga sobrevida de los trasplantes sin la formación de tumores.³⁹²

Estos resultados llevaron a retomar el tema de tejido mesencefálico fetal y diseñar en el año 2010 un estudio clínico óptimo para el trasplante celular denominado TRANSEURO el cual consistió en un estudio abierto, europeo, multicéntrico de trasplante de mesencéfalo ventral fetal en pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica. El estudio empezó en 2010, y entre los años 2015 y 2018, se había logrado trasplantar a once pacientes,³⁹³ y, aunque aún no hay resultados publicados, debe señalarse que el gran inconveniente con este procedimiento es la carencia de suficiente material proveniente de tejido fetal, por lo que el futuro de los trasplantes en enfermedad de Parkinson, probablemente, sea solo a base de células madre.

En este camino, entonces, existen tres grandes retos clínicos para una aplicación exitosa de células madre o células reprogramadas. El primero es demostrar la potencia de las neuronas generadoras de dopamina expresada en crecimiento axonal, liberación de dopamina y sobre todo en mejoría clínica. El segundo reto es demostrar seguridad, es decir, reducir al máximo la capacidad de formación de tumores y de inducir discinesias. El tercer reto consiste en la óptima selección de los pacientes candidatos. Los estudios clínicos que ya están en curso revelarán si esos retos han sido alcanzados o, incluso, superados.³⁹⁴⁻³⁹⁶

Un hecho altamente relevante fue reportado en el año 2008. Jeffrey Kordower y col. publicaron los hallazgos histopatológicos de un paciente que había recibido trasplante de células fetales catorce años atrás. Encontraron, en las células del tejido trasplantado, inclusiones del tipo cuerpos de Lewy, los que teñían positivamente para sinucleína alfa y ubiquitina, así como también una disminución del transportador de dopamina. Estos cambios patológicos sugerían fuertemente que el proceso evolutivo de la enfermedad de Parkinson continuaba y había afectado a las células trasplantadas en el estriado, de manera similar a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del huésped.³⁹⁷

Ese mismo año 2008, Li y col., en Lund, Suecia, reportaron hallazgos similares en dos pacientes que habían recibido trasplantes entre once y dieciséis años antes del fallecimiento.³⁹⁸ Estos hallazgos fueron encontrados también por algunos otros investigadores, mas no por todos, lo cual reflejaría que el grado de patología en los trasplantes varía entre los pacientes.³⁹⁹ Estos hallazgos permitieron postular, por primera vez, la posibilidad que la etiopatogenia de esta enfermedad sea similar a las enfermedades por priones.⁴⁰⁰

Desde muchas décadas atrás había quedado claro que la enfermedad de Parkinson no era una patología sencilla de descifrar y combatir únicamente por los médicos clínicos y la neurociencia en general. Desde el punto de vista clínico había necesidades de parte de los pacientes que excedía lo que los neurólogos tratantes podían brindar en una consulta regular. Necesidad de información sobre su enfermedad, sobre opciones de tratamiento, sobre cómo abordar el tema con sus familias y compañeros de trabajo, qué expectativas debían tener y como planificar su futuro, qué hacer con esas molestias “menores” que se presentan y que difícilmente pueden esperar una respuesta en la próxima consulta dentro de algunas semanas o meses.

Esas preguntas sin respuestas impactaban en su calidad de vida. Se necesitaba la participación de más actores. Familiares, cuidadores, profesionales varios de la salud (fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, etc.), voluntarios, medios de comunicación y mecenas querían y tenían mucho por aportar. Pero debían organizarse, recibir el apoyo y la experiencia de especialistas en el tema y mejor aún si eran a su vez líderes de opinión.

Es así que en 1957, en Estados Unidos, gracias al filántropo William Black, se creó el primer grupo, la *Parkinson Disease Foundation*, que intentaba apoyar la divulgación, concientización y sensibilización sobre la enfermedad de Parkinson.

Posteriormente, se crearon diversas asociaciones, con fines similares, tanto en Estados Unidos como en muchos países de Europa. Entre ellas, la *American Parkinson Disease Association*, creada en 1961; la *National Parkinson Foundation*, en 1964; *Parkinson's UK*, en 1969, en el Reino Unido; la *Association France Parkinson*, en 1984; la *European Parkinson Disease Association*, en 1992; la Federación Española de Parkinson, en 1996, que en la actualidad agrupa a más de sesenta asociaciones locales; *The Michael J. Fox Foundation*

for *Parkinson's Research*, creada en el año 2000; y, una de las más recientes, la *Parkinson's Foundation*, creada en 2016, como resultado de la fusión de la *National Parkinson Foundation* y la *Parkinson Disease Foundation*.

Sin lugar a dudas, estas agrupaciones brindan un importantísimo apoyo a los pacientes y su entorno más cercano (cónyuges, hijos, cuidadores) a través de consejería, apoyo psicológico, programas de entrenamientos, ejercicios y terapias, nutrición y todo tipo de información de utilidad, a través de charlas, publicaciones o en sus plataformas digitales, pero todas ellas de gran efectividad y profesionalismo.

Mary Baker, antigua presidenta de la *European Parkinson Disease Association* y gran activista y líder de opinión, hacía un paralelismo interesante en relación a la enfermedad de Parkinson y lo que significa realizar un viaje.⁴⁰¹ Desde el momento que una persona es diagnosticada con enfermedad de Parkinson, decía ella, se inicia una travesía desconocida, un viaje hacia lo incierto, lleno de temores, y, en esos momentos, es donde los pacientes y familiares necesitan un adecuado acompañamiento, una guía para la ruta, un mapa con información. Convertirse en el mapa que necesita el viajero, la persona con enfermedad de Parkinson, es uno de los claros roles de estas asociaciones.

También hacen activismo con organizaciones de la salud pública, sociedades científicas, industria farmacéutica, agencias reguladoras, entre otros, con la finalidad de promover políticas públicas, impulsar el desarrollo de nuevos fármacos y educar a la población. Establecer puentes y promover un diálogo entre la ciencia y la sociedad siempre redundará en mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Pero, quizás, el mayor aporte que realizan estas agrupaciones es a través de la recolección de fondos que son transferidos a la investigación clínica o preclínica. Muchísimos descubrimientos han surgido gracias a estos fondos orientados a proyectos de investigación.

Todo lo anterior no tendría éxito si no se lograba la sensibilización de la población en general. Uno de los hechos trascendentes para este fin fue el establecimiento de un día alusivo a esta enfermedad. En el año 1997, se eligió el natalicio de James Parkinson, 11 de abril, como el Día Mundial de la Enfermedad de Parkinson, gracias a una acción conjunta entre la *European Parkinson's Disease Association* y la Organización Mundial de la Salud. Esta acción estuvo acompañada de una Declaratoria expresada en una Carta, en

la que se establecía claramente los derechos de las personas afectadas por esta enfermedad en términos de manejo de la enfermedad. La Carta dejaba constancia que las personas afectadas por esta enfermedad tienen derecho a lo siguiente: 1) ser referidos a médicos con especial interés en la enfermedad de Parkinson; 2) recibir un diagnóstico preciso; 3) tener acceso a servicios de soporte; 4) recibir cuidados continuos y 5) participar del manejo de su enfermedad.

La Carta obtuvo el apoyo de personas influyentes de todo el mundo, incluidas la princesa Margarita y la princesa Diana del Reino Unido, los primeros ministros del Reino Unido, John Major y Tony Blair, el Papa Juan Pablo II, el cantante de ópera Luciano Pavarotti y la leyenda del boxeo Muhammad Ali, entre otras grandes personalidades mundiales que fueron sumándose posteriormente.

Pero se necesitaba un símbolo. Y es así como uno de los símbolos prominentes alusivos a la enfermedad de Parkinson es el tulipán rojo. Los antecedentes se remontan a 1980, cuando J. W. S. Van der Wereld, un horticultor holandés con enfermedad de Parkinson logró cultivar exitosamente un tulipán rojo y blanco y lo nombró un año después como “el tulipán del doctor Parkinson”. Este tulipán recibió el Premio al Mérito de la Real Sociedad de Horticultura de Londres. Durante la celebración del noveno Día Mundial del Parkinson, en Luxemburgo, el 11 de abril de 2005, se dejó establecido que el tulipán rojo sería el símbolo del Parkinson.

Finalmente, debe mencionarse que muchos personajes públicos del ámbito de la política, el cine o el arte, han padecido o padecen de enfermedad de Parkinson o cuadros similares, y, al hacerlo público, ellos o sus familiares, han contribuido a la mejor visibilización de esta enfermedad.

Algunos datos biográficos de James Parkinson

25

James Parkinson nació el 11 de abril de 1755, en una casa en el número 1 de Hoxton Square, perteneciente a la parroquia de St. Leonard, Middlesex, al noreste de Londres, en Inglaterra. Fue su padre, John Parkinson, reputado médico de familia en Hoxton, quien lo adiestró como cirujano y apotecario. Tras la muerte de su padre, James lo sucedió siempre en el mismo domicilio donde residió y ejerció gran parte de su vida.⁴⁰²

James tuvo seis hijos, pero solo uno, John William Keys, se convirtió también en apotecario y médico, y llegó a trabajar y publicar junto a su padre durante un tiempo.

No existe demasiada información sobre la formación médica de Parkinson. Se conoce que estudió en el *London Hospital*, durante medio año, a la edad de veinte años, y luego, fue practicante-aprendiz con su padre por seis años. Se graduó como médico a los veintinueve años, en 1784, del *London Hospital Medical College*, y, en 1788, fue electo becario de la *Medical Society of London*. Un año después asistió a las célebres conferencias que dictaba el cirujano y anatomista escocés John Hunter, cuyas anotaciones, hechas por el propio Parkinson, fueron publicadas por su hijo John W. K., en 1833, varios años después de la muerte de James, bajo el título *Hunterian Reminiscences*.⁴⁰³

Parkinson vivió la revolución industrial y estuvo influenciado por el alboroto político y social generado por la Revolución Francesa, y le tocó ser testigo, además, de la revolución americana y las guerras de Napoleón. Se convirtió en un defensor de los desamparados del gobierno y peleó arduamente por una adecuada representación de la gente en la Cámara de Los Comunes, por un sufragio universal y por parlamentos anuales. De 1793 a 1795, Parkinson escribió muchos panfletos con contenido político-social firmados, ya sea con su nombre verdadero o con el seudónimo *Old Hubert*; escritos que lo hicieron muy popular con la gente.⁴⁰⁴

Hacia los inicios del siglo XIX, Parkinson dejó la política, desilusionado de esta, y se concentró más en temas médicos y sociales. Fue un prolífico autor de tópicos muy variados. El bienestar de los ciudadanos era una prioridad para él y escribió folletos médicos que proveían información útil a los ciudadanos para intentar preservar la salud individual y colectiva. Algunos de sus escritos fueron *Medical admonitions addressed to families respecting the practice of domestic medicine and the prescription of health* (1800), *The way to health* (1802), *The villager's friend and physician* (1804) y un libro ilustrado para niños llamado *Dangerous Sports* (1808). En 1817, escribió el célebre *An essay on the shaking palsy*.^{13,402}

Parkinson era un entusiasta de la ciencia y los fenómenos naturales y trataba de mantenerse al día con las nuevas teorías que aparecían en Europa. Así, tenía un interés especial en los efectos de la electricidad en los seres humanos y cómo podía ser utilizada como último recurso para casos de muerte aparente por ahogamiento o sofocación. Escribió un libro al respecto, denominado *Chemical Pocket Book*, con varias ediciones entre 1800 y 1809. La *Royal Human Society* promovía, por ese entonces, la administración de electricidad como proceso de resucitación y, gracias al hecho que Parkinson logró salvar a un ahorcado con la aplicación de electricidad, en 1777, recibió la medalla de plata de esta sociedad.⁴⁰⁴

En 1813, se vinculó como cirujano apotecario al Hospital de St. Leonard y fue el promotor de la creación de salas de hospitalización separadas para hombres y mujeres, para problemas médicos y quirúrgicos, para maternidad y para enfermos mentales e incurables. Asimismo, promovió el aislamiento de pacientes con enfermedades infecciosas, como el cólera, en un sector diferente del hospital, que lo convirtió en el primero de ese tipo en Londres.

Parkinson y su hijo comunicaron en la Sociedad Médica y Quirúrgica, en 1812, un caso de un niño con apendicitis perforada con peritonitis, que se constituyó en el primer caso reportado en la literatura inglesa. También escribió sobre la gota, el trismo, la hidrofobia (probablemente casos de rabia) y, en 1824, sobre el tifus, su último tema sobre el que escribiría en su carrera.

Fundó, junto a Edward Jenner, la Sociedad Médica y Quirúrgica de Londres y, en 1823, se convirtió en la primera persona en recibir la medalla de oro honoraria del Colegio Real de Cirujanos.

Desde temprana edad, se convirtió en un estudioso, y, luego, en célebre experto, de la geología y la paleontología. Desarrolló estas ramas de la ciencia de manera simultánea

a su carrera médica. Coleccionó a lo largo de veinte años numerosos fósiles y, en 1804, decidió publicar el libro *Organic remains of a former world*, en tres volúmenes de casi mil doscientas páginas y setecientas ilustraciones. Esta obra se convirtió en el libro de texto de referencia sobre paleontología en Inglaterra. Su nombre es recordado en la clasificación de fósiles incluidos *Nautilus parkinsoni* y *Nipa parkinsoni*. En 1807, junto a otros doce otros científicos, fundaron la Sociedad Geológica de Londres, que es la sociedad geológica más antigua del mundo.

James Parkinson falleció a la edad de 69 años, el 21 de diciembre de 1824, debido a un accidente cerebrovascular, que lo había dejado previamente afásico y paralizado. Nunca llegó a conocerse sus rasgos físicos, ya que no existe fotografía alguna de él, pues el daguerrotipo recién se inventaría dos años después de su muerte.

James Parkinson fue guardián de la iglesia de St. Leonard, donde se bautizó, contrajo matrimonio y fue sepultado. Sus restos descansan junto a los de su padre y su hijo en el cementerio de la iglesia. Sin embargo, se desconoce en la actualidad la localización exacta dentro del mismo.⁴⁰² Una placa alusiva colocada sobre una de las paredes de la iglesia, en 1955, con motivo de la conmemoración de los 200 años de su natalicio dice lo siguiente:

“James Parkinson de Hoxton, cirujano y apotecario, diploma de la Compañía de Cirujanos, Miembro y Primer Medallista Honorario del Colegio Real de Cirujanos. En su “Ensayo sobre la parálisis agitante” describió por vez primera la enfermedad que lleva ahora su nombre. Miembro fundador de la Sociedad Geológica de Londres y autor de Organic Remains of a Former World”. Medallista honorario de la Real Sociedad Humana. Político y reformista social. Nacido en 1 Hoxton Square el 11 de abril de 1755, donde ejerció su práctica por cuarenta años. Falleció en el 3 Pleasant Row, Hoxton el 21 de diciembre de 1824. Bautizado y casado en esta iglesia y enterrado en su cementerio. Eterno devoto por siempre de su parroquia (placa erigida por el personal de enfermería del Hospital St Leonard)” (Poirier).

El inmueble original donde nació y ejerció la medicina fue destruido, aunque en el inmueble actual existe una placa que dice: “James Parkinson 1755-1824, médico y geólogo vivió aquí”.

Este inmueble, en el número 1 de Hoxton Square, en Londres, se ha convertido en una suerte de lugar de peregrinaje de todos los neurólogos y, sobre todo, los “parkinsonólogos” que visitan Londres y seguro continuará siendo así por los próximos años.

Referencias bibliográficas

1. Arredondo-Blanco K, Zerón-Martínez R, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. *Gac Med Mex.* 2018;154(6):719-26.
2. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011 Sep;1(1):a008862.
3. García S, López B, Meza E, Villagómez A, Coral R. Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson. De la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX a los avances en Biología Molecular del padecimiento. *Med Int Mex.* 2010;26(4):350-73.
4. Lees A. An essay on the shaking palsy. *Brain.* 2017;140(3):843-8.
5. Bhattacharyya KB. Hallmarks of clinical aspects of Parkinson's disease through centuries. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:1-23.
6. García Ruiz PJ. Prehistoria de la enfermedad de Parkinson. *Neurología.* 2004 Dec;19(10):735-7.
7. Goldman JG, Goetz CG. History of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2007;83:107-28.
8. Pearce JM. Aspects of the history of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;(Suppl):6-10.
9. Cuenca L, Gil-Martínez AL, Cano-Fernández L, Sánchez-Rodrigo C, Estrada C et al. Parkinson's disease: a short story of 200 years. *Histol Histopathol.* 2019;34(6):573-91.
10. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 2009;72(Suppl 4):S1-136.
11. McDonald C, Gordon G, Hand A, Walker RW, Fisher JM. 200 Years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson? *Age Ageing.* 2018;47(2):209-14.
12. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord.* 2017;32(9):1264-310.
13. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
14. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic-a call to action. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):9-10.
15. Manyam BV. Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disord.* 1990;5(1):47-8.
16. Raudino F. The Parkinson disease before James Parkinson. *Neurol Sci.* 2012;33(4):945-8.
17. Van Swieten G. Comment in Herman Boerhaave. In: Parkinson's essay on the shaking palsy. Leiden, the Netherlands: 1709. Aphorisms, Tom II. 5.
18. Koehler PJ, Keyser A. Tremor in Latin texts of dutch physicians: 16th-18th centuries. *Mov Disord.* 1997;12(5):798-806.
19. Sagar JBM. *Systema morborum symptomaticum ecs.* Vienna Kraus, Class vii.1771;xxii: 3.
20. Pápai Páriz F. ("Pax corporis, i.e. a teaching of the causes, sources and the methods of treatment of the internal diseases of the human body"). *Kolozsvár: Némethi Mihály; 1690.*

21. Bereczki D. The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(4):290-3.
22. Calne DB, Dubini A, Stern G. Did Leonardo describe Parkinson's disease? *N Engl J Med.* 1989; 320(9):594.
23. Lees AJ. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov Disord.* 2007;Suppl 17:S327-34.
24. Budrys V. Parkinson's disease before Parkinson, Vilnius 1814. *J R Soc Med.* 2005;98(4):178-9.
25. Duvoisin RC. A brief history of parkinsonism. *Neurol Clin.* 1992;10(2):301-16.
26. Horowski R, Horowski L, Vogel S, Poewe W, Kielhorn FW. An essay on Wilhelm von Humboldt and the shaking palsy: first comprehensive description of Parkinson's disease by a patient. *Neurology.* 1995;45(3 Pt 1):565-8.
27. Gowers WRA. *Manual of diseases of the nervous system.* London: Churchill; 1886-1888.
28. Richer P, Meige H. Etude morphologique sur la maladie de Parkinson. *Nouvelle iconographie de La Salpetriere* 1895;8:361-71.
29. Stern G. Did parkinsonism occur before 1817? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;(Suppl):11-2.
30. Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's essay on the shaking palsy. *Neurology.* 2007;69(5):482-5.
31. Currier RD. Did John Hunter give James Parkinson an idea? *Arch Neurol.* 1996;53(4):377-8.
32. Herzberg L. An essay on the shaking palsy: reviews and notes on the journals in which they appeared. *Mov Disord.* 1990;5(2):162-6.
33. An essay on the shaking palsy. *Med Chir J Rev.* 1817Nov;4(23):401.408.
34. Cooke J. *A treatise on nervous diseases.* vol 2, part 1. London: Longman, Hurst, Rees, Orme and Brown; 1823. p.220.
35. Hall M. *On the diseases and derangements of the nervous system.* London: Balliere; 1841. p.320.
36. Good JM. *The study of medicine.* Volume IV. Fourth edition. Boston: Wells and Lilly; 1826. p. 473-477.
37. Todd RB. *Certain diseases of the brain and other affections of the nervous system.* Philadelphia: Lindsay & Blakiston; 1855. p.180.
38. Elliotson J. Clinical lecture on paralysis agitans. *Lancet* 1830:119-123.
39. Louis ED. The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Mov Disord.* 1997;(6):1068-72.
40. Buzzard T. A clinical lecture on shaking palsy, *Brain* 1882;4(4):473-92.
41. Trousseau A. Tremblement senile et paralysis agitante (Lecture XVII). En: *Clinique Medical de L'Hotel- Dieu de Paris.* 1861-1862. Paris: J. P Bailliere et fils. p. 280-92.
42. Von Oppolzer R. Ein Fall von Paralysis agitans. *Spitals Zeitung, supplement von Wiener medizinische Wochenschrift* 1861;10:249-65.
43. Schiller F. Parkinsonian rigidity: the first hundred-and-one year 1817-1918. *Hist Philos Life Sci.* 1986;8(2):221-36.
44. Charcot JM, Vulpian A. De la paralysie agitante, à propos d'un cas tiré de la clinique du professeur Oppolzer. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie.* 1861;48:765-7;51:816-20.
45. Charcot JM. *Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites a la Salpetriere par J.M. Charcot.* Volume 1. Paris: Bourneville. p. 1871/1873.
46. Walusinski O. Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(7-8):491-505

47. Ordenstein L. Sur la paralysie agitante et la sclérose en plaques généralisée. Thèse Paris n 8234. Paris: E. Martinet; 1867.
48. De Saint-Léger P. Paralysie agitante (maladie de Parkinson): Etude clinique: Thèse pour le Doctorat en Medecine. Thesis, Paris: 1879.
49. Keppel Hesselink JM. Evolution of concepts and definitions of Parkinson's disease since 1817. *J Hist Neurosci.* 1996;(2):200-7.
50. Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière par J.M. Charcot. Recueillies et publiées par Bourneville Tome premier, Leçon 5. Deuxième édition. Paris: V. Adrien Delahaye et cie, editeurs; 1875. p.155.
51. Bourneville, D. M. Du tremblement dans la maladie de Parkinson (paralysie agitante). *Progrès Méd.* 1876;4:838-840.
52. Charcot, J.M. Leçons sur les Maladies du Système Nerveux faites à la Salpêtrière par J.M. Charcot. Recueillies et publiées par Bourneville Vol. 1, 3rd ed (Delahaye & Co); 1877.
53. Charcot JM. Leçons du Mardi à la Salpêtrière. Policliniques 1887-1888. Paris: Aux Bureaux du Progrès Médical & A. Delahaye et E. Lecrosnier; 1887.
54. Goetz C. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986;1(1):27-32.
55. Goedert M, Compston A. Parkinson's disease - the story of an eponym. *Nat Rev Neurol.* 2018; (1):57-62.
56. Goetz C. Charcot the clinician. The Tuesday lessons. Excerpts from nine case presentations on general neurology delivered at the Salpêtrière Hospital in 1887-1888. Raven Press; 1987.
57. Dutil, A. Sur un cas de paralysie agitante à forme hémiplegique avec attitude anormale de la tête et du tronc (extension). *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière.* 1889;2:165-169.
58. Sanders WR, Case of an unusual form of nervous disease, dystaxia or pseudo-paralysis agitans with remark. *Edinb Med J.* 1865;10:987-97.
59. Soemmering ST. De basi encephali et originibus nervorum cranio egredientium libre quinque. In: Ludwig CF (ed). *Scriptores neurologiciminoris selecti sive opera minora ad anatomiam physiologiam et pathologiam nervorum spectantia*, vol 2. Leipzig; 1792. p.1-112.
60. Soemmering, ST. De basi encephali et originibus nervorum cranio. Gottingen: Egredientium; 1778.
61. Faull, RM., Taylor, DW., & Carman, JB. Soemmering and the substantia nigra. *Medical History.* 1968;12(3), 297-9.
62. Sano, T. Beitrag zur vergleichenden Anatomie der Substantia nigra, des Corpus Luysii und der Zona incerta, *Monatsschr Psychiat Neurol*, 1910;27:110-27.
63. Stern G. The effects of lesions in the substantia nigra. *Brain.* 1966;(3):449-78.
64. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(3):313-9.
65. Luys JB. Recherches sur le système cerebro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies. Paris: Baillière; 1865.
66. Gowers WR. A Manual of diseases of the nervous system. Philadelphia: Blakiston's Sons and Company; 1896.
67. Blocq P, Marinesco G. Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplegique symptomatique d'une tumeur du pedoncule cerebral. In: *Comptes rendus hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie* (27 May 1893 session), 5. 1893. p.105-11.
68. Hostiuc S, Drima E, Buda O. Shake the disease. Georges Marinesco, Paul Blocq and the pathogenesis of Parkinsonism, 1893. *Front Neuroanat.* 2016;10:74.
69. Brissaud E. Nature et pathogenie de la maladie de Parkinson. En: *Leçons sur les maladies nerveuses (Salpêtrière, 1893-1894)*. Vol 1, leçon 23. Recueillies et publiées par Henry Meige. Paris: Masson; 1895. p. 488-501.

70. Tretiakoff C. Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. These, Paris; 1919.
71. Lhermitte, J, Cornil, L. Recherches anatomiques sur la maladie de Parkinson. Rev Neurol (Paris). 1921;28:587-92.
72. Holdorff B. Centenary of Tretiakoff's thesis on the morphology of Parkinson's disease, evolved on the grounds of encephalitis lethargica pathology. J Hist Neurosci. 2019 Oct-Dec;28(4):387-398.
73. Foix C, Nicolesco J. Les noyaux gris centraux et la region mesencephalon-sous-optique. Paris: Masson; 1925.
74. Hassler R. Zur Pathologie der paralysis agitans und despostenzephalitischen Parkinsonismus. J Psychol Neurol 1938;48:387-476.
75. Mettler FA. Substantia nigra and parkinsonism. Arch Neurol. 1964;10:529-42.
76. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1996;55(3):259-72.
77. Scott TR, Netsky MG. The pathology of Parkinson's syndrome: a critical review. Int J Neurol. 1961;2:51-60.
78. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. Mov Disord. 2008 Apr 30;23(6):777-83.
79. Holdorff B, Rodrigues e Silva AM, Dodel R. Centenary of Lewy bodies (1912-2012). J Neural Transm (Vienna). 2013;120(4):509-16.
80. Lewy F. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. In: Lewandosky M, Abelsdorff G, ed. Handbuch der Neurologie; Vol 3. Berlin: Springer-Verlag; 1912. p. 820-933.
81. Lewy F. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Deutsches Zeitschrift Fur Nervenheilkunde. 1913;50:50-5.
82. Lewy F. Die Lehre vom Tonus und von der Bewegung. Zugleich systematische Untersuchungen zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis agitans. Berlin: Springer; 1923.
83. Klaue R. Parkinsonsche Krankheit (Paralysis agitans) und postencephalitischer Parkinsonismus. Arch Psychiat Nervenkr. 1940;111:251-321.
84. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brainstem lesions in parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1953;16,213-26.
85. Beheim-Schwarzbach D. Uber Zelleib-Veränderungen im Nucleus coeruleus bei Parkinson-Symptomen [Cell changes in the nucleus coeruleus in Parkinson syndrome]. J Nerv Ment Dis. 1952;116(6):619-32.
86. Lipkin LE. Cytoplasmic inclusions in ganglion cells associated with parkinsonian states: a neurocellular change studied in 53 cases and 206 controls. Am J Pathol. 1959;35(6):1117-33.
87. Duffy PE, Tennyson V. Phase and electron microscopic observations of Lewy bodies and melanin granules in the substantia nigra and locus caeruleus in Parkinson's disease, J Neuropath Exp Neurol. 1965;24(3):398-414.
88. Forno LS. Concentric hyaline intraneuronal inclusions of Lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases): relationship to parkinsonism. J Am Geriatr Soc. 1969;17:557-75.
89. Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. Acta Neuropathol. 1976;36(3):221-33.
90. Kosaka K. Lewy bodies in cerebral cortex, report of three cases. Acta Neuropathol. 1978;42(2):127-34.

91. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1961;20:237-244.
92. Kosaka K, Mehraein P. Dementia-Parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in cerebral cortex. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970). 1979;226(4):241-50.
93. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? *Clin Neuropathol*. 1984;(5):185-92.
94. Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol*. 1990;237:197-204.
95. Adams, R.D. and Victor, M. (1989) *Principles of Neurology*, 4th edition. New York: McGraw-Hill Inc. p. 421.
96. Schiller F. Fritz Lewy and his bodies. *J Hist Neurosci*. 2000;9(2):148-151.
97. McKeith, IG., Perry, RH, Fairbairn, AF, Jabeen, S, & Perry, EK. (1992). Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychological medicine* 22(4), 911-922.
98. Byrne, EJ, Lennox, GG, Godwin-Austen, RB, Jefferson, D, et al. Dementia associated with cortical Lewy bodies: Proposed clinical diagnostic criteria. *Dementia*. 1991;2(5), 283-284.
99. Economo C von. Encephalitis lethargica. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1917;30:581-5.
100. Economo C von. Neue Beitrage zur Encephalitis lethargica. *Neurologisches Centralblatt*. 1917;36:866-78.
101. Hoffman LA, Vilensky JA. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain*. 2017;140(8):2246-51.
102. Cruchet R, Moutier F, Calmettes A. Quarante cas d'encephalo-mylérite subaigue. *Bulletins et Memoires de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris*. 1917;41:614-6.
103. Netter A. Concluding comments in the may 24, 1918 session. *Société de médecine des Hopitaux de Paris. Bulletines et memoires de la Societe medicale des Hopitaux de Paris*. 1918;42:475.
104. Marinesco G. Maladie de Parkinson progressive post-encephalique. Examen histologique. *Rev Neurol (Paris)*. 1922;29:1012-19.
105. Tilney F. & Howe HS. *Epidemic encephalitis (Encephalitis lethargica)*, New York: Paul B Hoeber; 1920.
106. Ricaldoni A. La encefalitis epidémica: sus caracteres y desarrollo en la América del Sur. Montevideo: Gregorio V. Mariño; 1923.
107. Stucchi-Portocarrero S, Tomas-Miranda MH. Encephalitis letárgica in Peru. *J Hist Neurosci*. 2021;(3):264-76.
108. Arce J, Consideraciones sobre un caso de encefalitis letárgica. *La Crónica Médica*. 1920;37:4-21.
109. Odriozola E. Sobre un caso de encefalitis letárgica. *Anales de la Facultad de Medicina de Lima*. 1920;5:5-11.
110. Gonzalez Olaechea M. Encefalitis epidémica. Encefalitis letárgica. *Anales de la Facultad de Medicina de Lima*. 1920;5:166-72.
111. *Public Health. BMJ*. 1920,Nov6;2(3123):706-7.
112. Achard C. *L'encephalite lethargique*. Paris: J.-Bailliere et fils; 1921.
113. Economo C von. *Die Encephalitis lethargica, ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung*. Vienna and Berlin: Urban & Schwarzenberg; 1929.
114. Foley PB. The most important encephalitis lethargic monographs published during or immediately after the epidemic period. En: *Encephalitis lethargica, the man and brain virus*. New York: Springer Science+Business Media; 2018. p. 857- 9.

115. Krusz JC, Koller WC, Ziegler DK. Historical review: abnormal movements associated with epidemic encephalitis lethargica. *Mov Disord.* 1987;2(3):137-41.
116. Arts NJM. Von Economo Encephalitis. En: Koehler PJ, Bruyn GW, Pearce JMS, eds., *Neurological eponyms.* New York: Oxford University Press; 2000. p.309-315.
117. Vilensky JA, Gilman S. Encephalitis letargica during the epidemic period. En: *Encephalitis lethargica, during and after the epidemic.* Joel Vilenski (ed.) Oxford University Press; 2011. p.8-38.
118. Marie P. Des foyers lacunaires de désintégration et de différents états cavitaires du cerveau. *Rev Méd (Paris).* 1901;21:281-98.
119. Lhermitte J, Cornil L. Etude clinique de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens du vieillard. *Rev Neurol (Paris).* 1921;37:625-9.
120. Cosentino C, Torres L. Parkinsonismo vascular. En: Micheli F (ed.) *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados.* 2.ª edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2006. p.531-7.
121. Critchley M. Artherosclerotic parkinsonism. *Brain.* 1929;52:23-83.
122. Fénelon G, Houéto JL. Les syndromes parkinsoniens vasculaires: un concept controversé. *Rev Neurol (Paris).* 1998;154(4):291-302.
123. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord.* 2004;19(6):630-40.
124. Sibon I, Tison F. Vascular parkinsonism. *Curr Opin Neurol.* 2004 Feb;17(1):49-54.
125. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol.* 1999;56(1):98-102.
126. Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular parkinsonism--an update. *J Neurol Sci.* 2006;248(1-2):185-91.
127. Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular Parkinsonism: deconstructing a syndrome. *Mov Disord.* 2015;30(7):886-94.
128. Quinn N. A short clinical history of multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2015;25(1):3-7.
129. Goldstein M. Decade of the brain. An agenda for the nineties. *West J Med.* 1994;161(3):239-41.
130. Deniker P. From chlorpromazine to tardive dyskinesia (brief history of the neuroleptics). *Psychiatr J Univ Ott.* 1989;14(1):253-9.
131. Shorter E. A history of psychiatry. From the era of asylum to the age of Prozac. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1997. p.255.
132. Altschule MD. Use of chlorpromazine and reserpine in mental disorders, *N Eng J Med.* 1956, 254:515-9.
133. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción clínica de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología. *Frenia.* 2002;2:77-107.
134. Labhardt F. Die Largactiltherapie bei Schizophrenien und anderen psychotischen Zuständen [Largactil therapy in schizophrenia and other psychotic conditions]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1954;73(1-2):309-38.
135. Lehmann HE, Hanrahan GE. Chlorpromazine: new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. *A.M.A. Arch Neur Psych.* 1954;71(2):227-37.
136. Steck H. Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au cours des traitements au Largactil et au Serpasil. *Annales Medico-Psychologiques.* 1954;112:737-44.
137. Steck H. Le syndrome extrapyramidal dans les cures de chlorpromazine et serpasil; sa symptomatologie clinique et son role thérapeutique. *Encephale.* 1956;45(4):1083-9.
138. Haase, HJ. Extrapyramidal modifications of fine movements. A «condio sine qua non» of fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs. *Revue Canadienne de Biologie.* 1961;20:425-49.

139. Brooks GW. Experience with the use of chlorpromazine and reserpine in psychiatry, with special reference to the significance and management of extrapyramidal dysfunction. *N Engl J Med*. 1956;254(24):1119-23.
140. Ayd, FJ. (1961), A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA*. 1961;175,1054-60.
141. Cunningham Owens DG. Parkinsonism. En: *A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. p.68-129.
142. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(2):105-18.
143. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*. 1964;10:333-59.
144. Steele JC. Historical perspectives and memories of progressive supranuclear palsy. *Semin Neurol*. 2014;34(2):121-8.
145. Verhaart WJ. Degeneration of the brain stem reticular formation, other parts of the brain stem and the cerebellum; an example of heterogenous systemic degeneration of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1958;17(2):382-91.
146. Brusa A. Degenerescence plurisystematisee du nevraxe, de caractere sporadique, a debut tardif et evolution subaigue. *Rev Neurol (Paris)*. 1961;104:412-29.
147. Neumann MA. Heterogeneous system degeneration with particular involvement of the reticular substance: Correlation with neurologic disorders and the concept of the Creutzfeld-Jakob disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1961;20:316.
148. Déjerine J, Thomas A. L'atrophie olivopontocérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpet*. 1900;(13):330-70.
149. Critchley M, Greenfield JG. Olivoponto-cerebellar atrophy. *Brain*. 1948;71(Pt. 4):344-64.
150. Adams R, van Bogaert L, Van der Eecken H. Dégénérescences nigro-striées et cerebello-nigro-striées. (Unicité clinique et variabilité pathologique des dégénérescences préséniles à forme de rigidité extrapyramidale). *Psychiatr Neurol (Basel)*. 1961;142:219-59.
151. Adams R, van Bogaert L, Van der Eecken H. Striato-nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1964;23:584-608.
152. Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch Neurol*. 1960;2:511-27.
153. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969;32(1):28-34.
154. Bannister R, Oppenheimer DR. Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain*. 1972;95(3):457-74.
155. Quinn N. Multiple system atrophy-the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;Suppl:78-89.
156. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci*. 1989;94(1-3):79-100.
157. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski J, Jakes R, Goedert M. Alfa-sinuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;377:839-40.
158. Berger G, Ewins AJ. Some phenolic derivates of β -phenylethylamine. *J Chem Soc*. 1910;97:2253-61.
159. Sheperd DM, West GB. Hydroxytyramine and the adrenal medulla. *J Physiol*. 1953;28:120(1-2):15-9.

160. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord.* 2015;30(1):4-18.
161. Funk C. Synthesis of dl-3,4-dihydroxyphenilalanine. *J Chem Soc.* 1911;99:554-7.
162. Blaschko H, Richter D, Schlossmann H. The inactivation of adrenaline. *J Physiol.* 1937;90(1):1-17.
163. Holtz, P, Reinhold, A, Credner, K. Fermentativer Abbau von l-Dioxyphenylalanin (Dopa) durch Leber und Darm [Enzymatic breakdown of L-dihydroxyphenilalanine (dopa) in the liver and intestine] *Zschr Physiol Chem.* 1939;261:278-86.
164. Raab W, Gigg W. Concentration and distribution of "encephalin" in the brain of humans and animals. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951;(1):97-100.
165. Montagu KA. Catechol compounds in rat tissue and in brains of different animals. *Nature.* 1957;180:244-5.
166. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature.* 1957;180(4596):1200.
167. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science.* 1958;127(3296):471.
168. Bertler A, Rosengren E. Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia.* 1959;15(1):10-1.
169. Sano I, Gamo T, Kakimoto Y, Taniguchi K, Takesada M, Nishinuma K. Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim Biophys Acta.* 1959;32:586-7.
170. Sano H. Biochemistry of the extrapyramidal system *Shinkei Kennkyu No Shinpo, Adv Neurol Sci.* 1960 (Tokio);5:42-48. Traducido al inglés Teru Sano y publicado en *Parkinsonism Relat Disord.* 2000;6(1):3-6.
171. Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr.* 1960 Dec 15;38:1236-9 Traducido al inglés por Oleh Hornykiewicz en *Parkinsonism Related Disord.* 1998;4:53-7.
172. Hornykiewicz O. Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord.* 2002;17(3):501-8.
173. Barbeau A, Murphy GF, Sourkes TL. Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science.* 1961;133(3465):1706-7.
174. Degkwitz R, Frowein R, Kulenkampff C, et al. U"ber die Wirkungen von L-DOPA beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Ipronazid und Vitamin B6. *Klinische Wochenschrift.* 1960;38:120-123.
175. McGeer PL, Boulding JE, Gibson WC, Foulkes RG. Drug-induced extrapyramidal reactions. Treatment with diphenhydramine hydrochloride and dihydroxyphenylalanine. *JAMA.* 1961;177:665-70.
176. Birkmayer W, Hornykiewicz O. [The effect of L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA) on akinesia in parkinsonism]. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 1961 Nov 10;73:787-8 Traducido al inglés por Oleh Hornykiewicz en *Parkinsonism Related Disord.* 1998;4:59-60.
177. Barbeau A. The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypothesis. *Can Med Assoc J.* 1962;87(15):802-7.
178. Birkmayer W, Hornykiewicz O. Weitere experimentelle untersuchungen ueber l-dopa beim parkinson-syndrom und reserpin-parkinsonismus [additional experimental studies on l-dopa in parkinson's syndrome and reserpine parkinsonism]. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1964 Dec 2;206:367-81.
179. Fehling C. Treatment of Parkinson's syndrome with L-dopa. A double blind study. *Acta Neurol Scand.* 1966;42(3):367-72.

180. Rinne UK, Sonninen V. A double blind study of L-dopa treatment in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1968;1(3):180-91.
181. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12(10):366-75.
182. Barolin GS, Bernheimer H, Hornykiewicz O. Seitenverschiedenes Verhalten des Dopamins (3-Hydroxytyramin) im Gehirn eines Falles von Hemiparkinsonismus. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie.* 1964 (Zurich, Switzerland: 1985)94:241-8.
183. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 1973;20(4):415-55.
184. Hornykiewicz O. [The tropical localization and content of noradrenalin and dopamine (3-hydroxytyramine) in the substantia nigra of normal persons and patients with Parkinson's disease]. *Wien Klin Wochenschr.* 1963;75:309-12.
185. Hornykiewicz O. Zum frage des verlaufs dopaminerger neurone im gehirn des menschen [On the problem of the development of dopaminergic neurons in the human brain]. *Wien Klin Wochenschr.* 1964;76:834-5.
186. McGeer PL, Zeldowicz LR. Administration of dihydroxyphenylalanine to parkinsonian patients. *Can Med Assoc J.* 1964;90(7):463-6.
187. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Vanwoert MH, Sakamoto A. Melanogenesis and extrapyramidal diseases. *Fed Proc.* 1964;23:713-8.
188. Ludin H-P. The L-dopa story: Translational neuroscience ante verbum. *Clin Transl Neurosci.* 2018;2(1):11.
189. Cotzias G, Van Woert MH, Schiffer LM, et al. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med.* 1967;276:374-9.
190. Cotzias G, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism: chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med.* 1969;280:337-45.
191. Yahr MD, Duvoisin RC, Schear MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol.* 1969;21(4):343-54.
192. Andén NE, Carlsson A, Kerstell J, Magnusson T, Olsson R et al. Oral L-dopa treatment of parkinsonism. *Acta Med Scand.* 1970;187(4):247-55.
193. Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1992;32 (Suppl):S125-7.
194. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
195. Esteguy M, Bonnet AM, Kefalos J, Lhermitte F, Agid Y. Le test à la L-Dopa dans la maladie de Parkinson [The L-dopa test in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris).* 1985;141(5):413-5.
196. Saranza G, Lang AE. Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide. *J Neurol.* 2021;268(9):3135-43.
197. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427-42.
198. Torres L, Velez M, Suarez R, Nunez Y, Cosentino C. Motor features in a peruvian cohort of Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2021;36 (8):1994.
199. Barrett MJ, Wylie SA, Harrison MB, Wooten GF. Handedness and motor symptom asymmetry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1122-4.
200. Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(8):725-31.
201. Hoehn M. Commentary on Parkinsonism Onset, progression, and mortality by Margaret M. Hoehn, Melvin D. Yahr *Neurol.* 1998 50(2):318.

202. Langston JW. The MPTP story. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(S1):S11-S9.
203. Ziering A, Lee J. Piperidine derivatives; 1,3-dialkyl-4-aryl-4-acyloxypiperidines. *J Org Chem.* 1947;12(6):911-4.
204. Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED et al. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res.* 1979;1(3):249-54.
205. Wright JM, Wall RA, Perry TL, Paty DW. Chronic parkinsonism secondary to intranasal administration of a product of meperidine-analogue synthesis. *N Engl J Med.* 1984;310(5):325.
206. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983;219(4587):979-80.
207. Langston JW, Irwin I, Langston EB, Forno LS. 1-Methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+): identification of a metabolite of MPTP, a toxin selective to the substantia nigra. *Neurosci Lett.* 1984;48(1):87-92.
208. Markey SP, Johannessen JN, Chiueh CC, Burns RS, Herkenham MA. Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism. *Nature.* 1984;311(5985):464-7.
209. Heikkila RE, Manzino L, Cabbat FS, Duvoisin RC. Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitors. *Nature.* 1984;311(5985):467-9.
210. Ramsay RR, Salach JI, Singer TP. Uptake of the neurotoxin 1-methyl-4-phenylpyridine (MPP+) by mitochondria and its relation to the inhibition of the mitochondrial oxidation of NAD⁺-linked substrates by MPP⁺. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;134(2):743-8.
211. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet.* 1989;1(8649):1269.
212. Schapira AH, Mann VM, Cooper JM, Dexter D, et al. Anatomic and disease specificity of NADH CoQ1 reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1990; 55(6):2142-5.
213. Schapira AH. Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease-a critical appraisal. *Mov Disord.* 1994;9(2):125-38.
214. Sambrook MA, Crossman AR, Slater P. Experimental torticollis in the marmoset produced by injection of 6-hydroxydopamine into the ascending nigrostriatal pathway. *Exp Neurol.* 1979;63(3):583-93.
215. Burns RS, Markey SP, Phillips JM, Chiueh CC. The neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the monkey and man. *Can J Neurol Sci.* 1984;11(Suppl 1):166-8.
216. Langston JW, Langston EB, Irwin I. MPTP-induced parkinsonism in human and non-human primates--clinical and experimental aspects. *Acta Neurol Scand.* 1984;100 (Suppl):49-54.
217. Jenner P, Marsden CD. The actions of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in animals as a model of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1986;20:11-39.
218. Cohen G, Pasik P, Cohen B, Leist A, Mytilineou C, Yahr MD. Pargyline and deprenyl prevent the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in monkeys. *Eur J Pharmacol.* 1984;106(1):209-10.
219. Tetrud JW, Langston JW. R(-)-deprenyl as a possible protective agent in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1987;25:69-79.
220. Tetrud JW, Langston JW. The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science.* 1989;245(4917):519-22.
221. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1989;321(20):1364-71.
222. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol.* 1994;72(2):507-20.

223. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990;13(7):281-5.
224. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006;60(2):197-203.
225. Frigerio R, Sanft KR, Grossardt BR, Peterson BJ, Elbaz A et al. Chemical exposures and Parkinson's disease: a population-based case-control study. *Mov Disord.* 2006;21(10):1688-92.
226. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257-72.
227. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(1):14-26.
228. Feng Y, Jankovic J, Wu YC. Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2015; 349(1-2):3-9.
229. Barbeau A, Pourcher E. New data on the genetics of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 1982;9:53-60.
230. Martin WE, Young WL, Anderson VE. Parkinson's disease. A genetic study. *Brain.* 1973;96:495-506.
231. Mjølnes H. Paralysis agitans. A clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 1949;25 (suppl 54):1-195.
232. Wszolek ZK, Pfeiffer B, Fulgham JR, Parisi JE, Thompson BM et al. Western Nebraska family (family D) with autosomal dominant parkinsonism. *Neurology.* 1995;45(3 Pt 1):502-5.
233. Markopoulou K, Wszolek ZK, Pfeiffer RF. A Greek-American kindred with autosomal dominant, levodopa-responsive parkinsonism and anticipation. *Ann Neurol.* 1995;38:373-8.
234. Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V et al. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1990;27:276-82.
235. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science.* 1996;274(5290):1197-9.
236. Nussbaum RL. The Identification of Alpha-Synuclein as the first Parkinson disease gene. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(S1):S43-S49.
237. Spillantini MG, Divane A, Goedert M. Assignment of human α -synuclein (SNCA) and β -synuclein (SNCB) genes to chromosomes 4q21 and 5q35. *Genomics.* 1995;27, 379-81.
238. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276(5321):2045-7.
239. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, Goedert M. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett.* 1998;251(3):205-8.
240. Marsden CD. Basal ganglia disease. *Lancet.* 1982;2(8308):1141-7.
241. Goedert M, Jakes R, Spillantini MG. The Synucleinopathies: twenty years on. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(S1):S51-S69.
242. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci.* 1989;94(1-3):79-100.
243. Goedert M, Spillantini MG. Lewy body diseases and multiple system atrophy as synucleinopathies. *Mol Psychiatry.* 1998;3:462-5.
244. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature.* 1998;395(6701):451-2.
245. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, Tanaka H, Ishikawa A et al. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet.* 1997;60(3):588-96.

246. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998;392(6676):605-8.
247. van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, Galjaard RJ, Houwing-Duistermaat JJ et al. Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet*. 2001;69(3):629-34.
248. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003;299(5604):256-9.
249. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol*. 2002;51(3):296-301.
250. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004;44(4):595-600.
251. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*. 2004;44(4):601-7.
252. Martin I, Kim JW, Dawson VL, Dawson TM. LRRK2 pathobiology in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;131(5):554-65.
253. Vilariño-Güell C, Rajput A, Milnerwood AJ, Shah B, Szu-Tu C et al. DNAJC13 mutations in Parkinson disease. *Hum Mol Genet*. 2014;23(7):1794-801.
254. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):895-900.
255. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004;304(5674):1158-60.
256. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018;42:72-85.
257. Hurwitz B. Parkinson's disease: what's in the name? *Lancet*. 2017;389:2098-9.
258. Negro C, Treves Z. Physiopathologie de La contraction musculaire volontaire (maladie de Parkinson). *Arch Ital Biol*. 1901;26:121-3.
259. Moyer HN. A new diagnostic sign in paralysis agitans: the cogwheel resistance of the extremities. *JAMA*. 1911;57:2125.
260. Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord*. 2007;22(7):909-14.
261. Froment J, Gardère H. Test du poignet figé et troubles de l'équilibre. Stabilisation a minima et stabilisation renforcée. *Rev Neurol (Paris)*. 1926;1:347-50.
262. Froment J, Gardère H. Parkinsonisme frustré et perte des mouvements automatiques associés, sans rigidité apparente. De la rigidité latente et des moyens de la rendre évidente. *Rev Neurol (Paris)*. 1926;1:658-66.
263. Schilder JC, Overmars SS, Marinus J, van Hilten JJ, Koehler PJ. The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: Past, present and future. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;37:27-35.
264. Trousseau A. Clinique Medical de L'Hotel-Dieu de Paris. Tome second. Paris: J.B. Bailliere et fils; 1862. p.179.
265. Hunt AL, Sethi KD. The pull test: a history. *Mov Disord*. 2006;21(7):894-9.
266. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153-163;293-304.
267. Munhoz RP, Li JY, Kurtinecz M, Piboolnurak P, Constantino A ET AL. Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;62(1):125-7.
268. Hurwitz B. The status of "nonmotor" features of the malady in an essay on the shaking palsy (1817). *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:3-12.

269. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;5(4):275-83.
270. Cosentino C, Nuñez Y, Torres L. Frequency of non-motor symptoms in Peruvian patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(4):216-9.
271. Teraivainen, H, Calne, DB. Quantitative assessment of parkinsonian deficits. In: *Parkinson's Disease. Current Progress, Problems and Management.* Rinne, UK, Klingler M, Stature G (eds.). Amsterdam: Elsevier; 1980. p.145-64.
272. Martinez-Martin P. Rating scales in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders.* 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. p. 281-292.
273. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S et al. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70.
274. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002;249 (Suppl 3):III/1-5.
275. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.
276. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000;247 (Suppl 2):II/3-10.
277. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(5):413-26.
278. Stern MB, Siderowf A. Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord.* 2010;25 (Suppl 1):S89-93.
- 279.- Siderowf A, Stern MB. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6(4):295-301.
280. Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol.* 2008;64 (Suppl 2):S139-47.
281. Jellinger KA. Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain: incidence and topographic distribution--a pilot study. *Acta Neuropathol.* 2003;106(3):191-201.
282. Dickson DW, Uchikado H, Fujishiro H, Tsuboi Y. Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 (Suppl 1):S78-82.
283. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008;115(4):409-15.
284. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
285. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging.* 1995 May-Jun;16(3):271-8;discussion 278-84.
286. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology.* 1984;87(4):848-56.
287. Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, Bertsch R, Cote LJ. Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells. *Neurology.* 1987;37:1253-5.
288. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006;396(1):67-72.
289. Rey NL, Wesson DW, Brundin P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2018;109:226-48.

290. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC. Leopold Ordenstein: on paralysis agitans and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(9):1195-9.
291. Corbin KB. Trihexyphenidyl; evaluation of the new agent in the treatment of Parkinsonism. *J Am Med Assoc.* 1949;141(6):377-82.
292. England AC Jr, Schwab RS. The management of Parkinson's disease. *Arch Intern Med.* 1959;104:439-68.
293. Blackwell B. Hypertensive crisis due to monoamine oxidase inhibitors. *Lancet.* 1963;11:849-51.
294. Knoll J, Ecseri Z, Kelemen K, Nievel J, Knoll B. Phenylisopropylmethylpropinylamine (E-250), a new spectrum psychic energizer. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1965;155(1):154-64.
295. Johnston J P. Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem Pharmacol.* 1968;17:1285-97.
296. Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MB. Implications of combined treatment with 'Madopar' and L-deprenyl in Parkinson's disease. A long-term study. *Lancet.* 1977;1(8009):439-43.
297. Knoll J. Deprenyl (selegiline): the history of its development and pharmacological action. *Acta Neurol Scand.* 1983;(Suppl)95:57-80.
298. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MB. (-)-Deprenyl leads to prolongation of L-dopa efficacy in Parkinson's disease. *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* 1983;19:170-6.
299. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1993;328(3):176-83.
300. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol.* 1996;39(1):37-45.
301. Mäki-Ikola O, Heinonen E. Study design problems of DATATOP study analysis. *Ann Neurol.* 1996;40(6):946-8.
302. Taba P, Lees A, Stern G. Erich Harnack (1852-1915) and a short history of apomorphine. *Eur Neurol.* 2013;69(6):321-4.
303. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc.* 1951;56:251-3.
304. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Fehling C, Kaufman B, Mena I. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine. *N Engl J Med.* 1970;282(1):31-3.
305. Vakil SD, Calne DB, Reid JL, Seymour CA. Pyrimidyl-piperonyl-piperazine (ET 495) in parkinsonism. *Advances in Neurology*, Vol. 3. New York: Raven Press; 1973. p. 121-5.
306. Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, Eastman R, Greenacre JK, Petrie A. Bromocriptine in Parkinsonism. *Br Med J.* 1974;4(5942):442-4.
307. Calne DB, Teychenne PF, Leigh PN, Bamji AN, Greenacre JK. Treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet.* 1974;2(7893):1355-6.
308. Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Molinuevo JL. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology.* 1998;50(Suppl 6):S2-10.
309. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, Sramek JJ, Friedman J et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1995;18(4):338-47.
310. Kapoor R, Pirtosek Z, Frankel JP, Stern GM, Lees AJ et al. Treatment of Parkinson's disease with novel dopamine D2 agonist SK&F 101468. *Lancet.* 1989;1(8652):1445-6.
311. Guldberg HC, Marsden CA. Catechol-O-methyl transferase: pharmacological aspects and physiological role. *Pharmacol Rev.* 1975;27(2):135-206.
312. Myllyla W, The Tolcapone in PD Study Group I (TIPS). Clinical efficacy of tolcapone in L-dopa-treated parkinsonian patients with wearing-off phenomenon: a multicenter double-blind study [abstract]. *Neurology.* 1995;45:A276.

313. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the “wearing off” phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(4):421-8.
314. Kaakkola S, Teräväinen H, Ahtila S, Rita H, Gordin A. Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients. *Neurology*. 1994;44:77-80.
315. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson’s disease patients. *Ann Neurol*. 1997;42(5):747-55.
316. Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R et al. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson’s disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(5):815-25.
317. Rocha JF, Ferreira JJ, Falcão A, Santos A, Pinto R et al. Effect of 3 single-dose regimens of Opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor response in patients with Parkinson disease. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5:232-40.
318. Schwab RS, England AC Jr. Amantadine HCl (Symmetrel) and its relation to levodopa in the treatment of Parkinson’s disease. *Trans Am Neurol Assoc*. 1969;94:85-90.
319. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson’s disease. *JAMA*. 1969;208(7):1168-70.
320. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson’s disease and other movement disorders. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1048-1056.
321. Guridi J, Lozano AM. A brief history of pallidotomy. *Neurosurgery*. 1997;41(5):1169-80.
322. Spatz H. *Spezielle Physiologie des Zentralnervensystems der Wirbeltiere*. Berlin: J. Springer; 1927. vol 10 p.318-417.
323. Cooper IS. Intracerebral injection of procaine into the globus pallidus in hyperkinetic disorders. *Science*. 1954;119(3091):417-8.
324. Cooper IS. Surgical treatment of parkinsonism. *Annu Rev Med*. 1965;16:309-330.
325. Guiot G, Brion S. Traitement neurochirurgical de syndromes choréo-athétosique et Parkinsonien [Neurosurgery of choreoathetotic and Parkinsonian syndromes]. *Sem Hop*. 1952;28(49):2095-9.
326. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M et al. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*. 1947;106:349-350.
327. Spiegel EA, Wycis HT: Anotomy in paralysis agitans. *Arch Neurol Psychiatr*. 1954;71:598-614.
328. Gildenberg PL. The history of surgery for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 1998;9(2):283-94.
329. Hullay J, Velok J, Gombi R, Boczan G. Subthalamotomy in Parkinson’s disease. *Confin Neurol*. 1970;32:345-8.
330. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand*. 1960;35(3):358-77.
331. Bertrand G, Jasper H. Microelectrode recording of unit activity in the human thalamus. *Confin Neurol*. 1965;26:205-8.
332. de Bie RM, de Haan RJ, Nijssen PC, Rutgers AW, Beute GN et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson’s disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet*. 1999;354:1665-9.
333. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell’s posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson’s disease. *J Neurosurg*. 1992;76(1):53-61.
334. Merello M, Starkstein S, Nouzeilles MI, Kuzis G, Leiguarda R. Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson’s disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):611-4.

335. Favre J, Burchiel KJ, Taha JM, Hammerstad J. Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson's disease: patient assessment. *Neurosurgery*. 2000;46(2):344-53.
336. Narabayashi H, Maeda T, Yokochi F. Long-term follow-up study of nucleus ventralis intermedius and ventrolateralis thalamotomy using a microelectrode technique in parkinsonism. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):330-7.
337. Nagaseki Y, Shibasaki T, Hirai T, Kawashima Y, Hirato M, Wada H, Miyazaki M, Ohye C. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg*. 1986;65(3):296-302.
338. Wester K, Hauglie-Hanssen E. Stereotaxic thalamotomy--experiences from the levodopa era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(5):427-30.
339. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2003;126(Pt 5):1136-45.
340. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-6.
341. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):281-5.
342. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995;345(8942):91-5.
343. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(4):234-42.
344. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
345. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2013;369(7):640-8.
346. Magara A, Bühler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P, Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J Ther Ultrasound*. 2014;31;2:11.
347. Schlesinger I, Eran A, Sinai A, Erikh I, Nassar M et al. M. MRI guided focused ultrasound thalamotomy for moderate-to-severe tremor in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:219149.
348. Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg*. 2018;128(1):202-210.
349. Moosa S, Martínez-Fernández R, Elias WJ, Del Alamo M, Eisenberg HM, Fishman PS. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(9):1243-51.
350. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):54-63.
351. Eisenberg HM, Krishna V, Elias WJ, Cosgrove GR, Gandhi D et al. MR-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: safety and feasibility. *J Neurosurg*. 2021;135(3):792-8.
352. Ambrose J. Computerized transverse axial scanning (tomography). 2. Clinical application. *Br J Radiol*. 1973;46(552):1023-47.
353. Schulz RA, Stein JA, Pelc NJ. How CT happened: the early development of medical computed tomography. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2021;8(5):052110.
354. Duguid JR, De La Paz R, DeGroot J. Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1986;20(6):744-7.

355. Braffman BH, Grossman RI, Goldberg HI, Stern MB, Hurtig HI et al. MR imaging of Parkinson disease with spin-echo and gradient-echo sequences. *Am J Roentgenol.* 1989;152(1):159-65.
356. Huber SJ, Chakeres DW, Paulson GW, Khanna R. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1990;47(7):735-7.
357. Gorell JM, Ordidge RJ, Brown GG, Deniau JC, Buderer NM, Helpert JA. Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurology.* 1995;45(6):1138-43.
358. Adachi M, Hosoya T, Haku T, Yamaguchi K, Kawanami T. Evaluation of the substantia nigra in patients with Parkinsonian syndrome accomplished using multishot diffusion-weighted MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 1999;20(8):1500-6.
359. Seppi K, Poewe W. Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20(1):29-55.
360. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Takahashi J, Otsuka K et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2006;17(11):1215-8.
361. Cho ZH, Oh SH, Kim JM, Park SY, et al. Direct visualization of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0T magnetic resonance imaging. *Mov Disord.* 2011;26(4):713-8.
362. Kwon DH, Kim JM, Oh SH, Jeong HJ, Park SY et al. Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;71(2):267-77.
363. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D(28K) immunohistochemistry. *Brain.* 1999;122 (Pt 8):1421-36.
364. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain.* 1999;122 (Pt 8):1437-48.
365. Blazejewska AI, Schwarz ST, Pitiot A, Stephenson MC, Lowe J et al. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI. *Neurology.* 2013;81:534-40.
366. Sung YH, Noh Y, Kim EY. Early-stage Parkinson's disease: Abnormal nigrosome 1 and 2 revealed by a voxelwise analysis of neuromelanin-sensitive MRI. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(9):2823-32.
367. Feraco P, Gagliardo C, La Tona G, Bruno E, D'angelo C et al. Imaging of substantia nigra in Parkinson's disease: a narrative review. *Brain Sci.* 2021;11(6):769.
368. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology.* 1995;45(1):182-4.
369. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):1044-55.
370. Mahlknecht P, Stockner H, Marini K, Gasperi A, Djamshidian A et al. Midbrain hyperechogenicity, hyposmia, mild parkinsonian signs and risk for incident Parkinson's disease over 10 years: a prospective population-based study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;70:51-4.
371. Garnett ES, Firnau G, Chan PK, Sood S, Belbeck LW. [18F]fluoro-dopa, an analogue of dopa, and its use in direct external measurements of storage, degradation, and turnover of intracerebral dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75(1):464-7.
372. Garnett ES, Firnau G, Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature.* 1983;305(5930):137-8.
373. Garnett ES, Nahmias C, Firnau G. Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can J Neurol Sci.* 1984;11(Suppl 1):174-9.
374. Brücke T, Kornhuber J, Angelberger P, Asenbaum S, Frassine H, Podreka I. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [123I]beta-CIT. Binding kinetics in the human brain. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993;94(2):137-46.

375. Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, Laruelle M, Abi-Dargham A et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(24):11965-9.
376. Dagher A. Functional imaging in Parkinson's disease. *Semin Neurol*. 2001;21(1):23-32.
377. Davis KM, Ryan JL, Aaron VD, Sims JB. PET and SPECT Imaging of the Brain: History, Technical Considerations, Applications, and Radiotracers. *Semin Ultrasound CT MR*. 2020;41(6):521-9.
378. Björklund A, Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res*. 1979;177(3):555-60.
379. Perlow MJ, Freed WJ, Hoffer BJ, Seiger A, Olson L, Wyatt RJ. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science*. 1979;204:643-7.
380. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutsson E, Mårtensson A et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg*. 1985;62(2):169-73.
381. Lindvall O, Backlund EO, Farde L, Sedvall G, Freedman R et al. Transplantation in Parkinson's disease: two cases of adrenal medullary grafts to the putamen. *Ann. Neurol*. 1987;22:457-68.
382. Madrazo I, Drucker-Colín R, Díaz V, Martínez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1987;316(14):831-4.
383. Madrazo I, Drucker-Colin R, Leon V, Torres C. Adrenal medulla transplanted to caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease: report of ten cases. *Surg Forum*. 1987;38:510-2.
384. Peterson DI, Price ML, Small CS. Autopsy findings in a patient who had an adrenal-to-brain transplant for Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39(2 Pt 1):235-8.
385. Gildenberg PL, Mark VH, Regelson W. Use of embryonic cell transplantation for correction of CNS disorders. *Appl Neurophysiol*. 1984;47(1-2):5-8.
386. Perlow MJ. Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. *Neurosurgery*. 1987;20(2):335-42.
387. Lindvall O, Rehncrona S, Brundin P, Gustavii B, Astedt B et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol*. 1989;46(6):615-31.
388. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;54:403-14.
389. Lindvall O. Developing dopaminergic cell therapy for Parkinson's disease--give up or move forward? *Mov Disord*. 2013;28(3):268-73.
390. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-7.
391. Takahashi, K. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861-72.
392. Kriks S, Shim JW, Piao J, Ganat YM, Wakeman DR et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature*. 2011;480(7378):547-51.
393. Barker RA; TRANSEURO consortium. Designing stem-cell-based dopamine cell replacement trials for Parkinson's disease. *Nat Med*. 2019;25(7):1045-53.
394. Parmar M, Grealish S, Henschcliffe C. The future of stem cell therapies for Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(2):103-115.
395. Studer, L. Strategies for bringing stem cell-derived dopamine neurons to the clinic—the NYSTEM trial. *Prog Brain Res*. 2017;230:191-212.

396. Kirkeby A, Parmar M, Barker RA. Strategies for bringing stem cell-derived dopamine neurons to the clinic: a European approach (STEM-PD). *Prog Brain Res.* 2017;230:165-90.
397. 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(5):504-6.
398. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med.* 2008;14(5):501-3.
399. Mendez I, Viñuela A, Astradsson A, Mukhida K, Hallett P et al. Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years. *Nat Med.* 2008;14(5):507-9.
400. Brundin P, Li JY, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(10):741-5.
401. Baker MG, Graham L. The journey: Parkinson's disease. *BMJ.* 2004;329(7466):611-4.
402. Poirier J. James Parkinson (1755-1824) revisité [James Parkinson (1755-1824) revisited]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2013;11(1):65-72.
403. Parkinson JWK. *Hunterian reminiscences.* London: Sherwood, Gilbert and Piper; 1833.
404. Parent A. A Tribute to James Parkinson. *Can J Neurol Sci.* 2018;45(1):83-9.



FONDO
EDITORIAL
COMUNICACIONAL