



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 2

Biomarcadores en la enfermedad de parkinson

Lección 1 Clínica

Dr. Jon Rodríguez-Antigüedad Muñoz

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se calculan unos 6 millones de afectados en todo el planeta y una incidencia al alza por razones que no son del todo bien conocidas ⁽¹⁾. Por este motivo, el impacto tanto social como económico derivado de ella es probable que aumente a lo largo de los próximos años.

Inicialmente concebida como una enfermedad puramente motora por degeneración dopaminérgica de la sustancia negra (SN) cerebral, se sabe actualmente que es una afectación de diferentes sistemas de neurotransmisores (NT) y circuitos neuronales. En consecuencia, los pacientes desarrollan síntomas no solo motores sino también no motores, pudiendo ser estos de mayor impacto en la calidad de vida incluso desde fases iniciales **(Tabla 1)** ⁽²⁾.

Síntomas motores	Cardinales	Bradicinesia Rigidez Temblor Inestabilidad postural
	Otros	Discinesias Congelación de la marcha Caídas Deformidades axiales Distonia Disfagia Disfonia
Síntomas no motores	Neuropsiquiátricos	Deterioro cognitivo Alucinaciones/Psicosis Depresión Ansiedad Apatía Trastorno del control de impulsos
	Disautonómicos	Urgencia/Incontinencia urinaria Estreñimiento Hipotensión ortostática Disfunción eréctil Hiperhidrosis
	Sueño	Trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM) Insomnio Somnolencia excesiva diurna
	Otros	Hiposmia Dolor Fatiga Sialorrea

Tabla 1. Síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson (EP).

Después de 200 años, desde que en 1817 James Parkinson introdujera con el nombre de *paralysis agitans* la enfermedad que hoy conocemos como EP, la comunidad científica no ha logrado una explicación fisiopatológica suficientemente consistente para ella. Esto dificulta enormemente el desarrollo de biomarcadores diagnósticos y de tratamientos modificadores de la enfermedad.

2. Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

En la actualidad se conocen muchas piezas del rompecabezas que supone la fisiopatología de la EP: factores de riesgo, consecuencias anatomopatológicas y procesos moleculares que ocurren entre ambos. Sin embargo, se desconoce qué mecanismos moleculares desencadenan o perpetúan la enfermedad, y continúa siendo muy difícil elaborar una teoría que explique de forma consistente todo el proceso.

2.1. Factores de riesgo (“el antes”)

La EP, como cualquier proceso patológico o fisiológico, aparece en unas condiciones individuales y ambientales determinadas. Estas no se conocen con exactitud, pero se ha avanzado en la identificación de una serie de factores que se relacionan con un mayor o menor riesgo de padecer EP y suponen una vía hacia el descubrimiento de nuevos procesos moleculares implicados en la patogenia.

La edad, el sexo biológico masculino y variantes genéticas son los principales factores de riesgo no modificables⁽³⁾. La EP tiende a agregarse en familias, incluso cuando no se identifica un gen causal, poniendo en evidencia el papel fundamental de la genética en la fisiopatología. Más allá de los varios genes causales de EP (*SNCA*, *LRRK2*, *Parkina*...), se han identificado 90 variantes de genes y SNP (*single nucleotide polymorphisms*) que aumentan el riesgo de EP pero no son capaces de producirla por sí solas⁽⁴⁾. El ejemplo más claro son las mutaciones en *GBA*, el principal factor de riesgo genético conocido.

Los factores de riesgo modificables o ambientales de un individuo son difíciles de analizar e interpretar por su carácter variable y cambiante. Estudios epidemiológicos han permitido identificar algunos de ellos (**Tabla 2**)⁽³⁾.

Factores ambientales de riesgo	Factores ambientales protectores
Pesticidas (rotenona, paraquat) Contusiones cerebrales Metanfetaminas Melanoma Betabloqueantes Lácteos Vida rural y agricultura	Tabaco Café Alcohol Antiinflamatorios no esteroideos Bloqueantes de canales de calcio Ejercicio físico Dieta rica en frutas, vegetales y pescado Ácido úrico Flavonoides Estatinas

Tabla 2. Factores de riesgo modificables ambientales de enfermedad de Parkinson (EP).

2.2. Patología macro- y microscópica (“el después”)

Si bien la característica macroscópica más destacable de un cerebro con EP es la palidez de la SN, al contrario que otros parkinsonismos, no suele presentar otros hallazgos característicos. A nivel microscópico, sin embargo, se identifican numerosos hallazgos entre los que destacan la degeneración neuronal y el depósito anormal de proteínas formando la patología de Lewy. Ninguno de ellos es exclusivo de la EP, pero sí son necesarios para su diagnóstico definitivo.

La degeneración afecta característicamente a neuronas dopaminérgicas, especialmente a la SN, inicialmente en su porción más ventrolateral que proyecta al estriado dorsal⁽⁵⁾. Sin embargo, la neurodegeneración va más allá de la SN y el sistema dopaminérgico, afectando a múltiples estructuras y sistemas de NT (**Tabla 3**)⁽⁶⁾.

Pérdida neuronal	Localización
Consistente/grave	Sustancia negra (SN) Amígdala Núcleo <i>basalis</i> de Meynert (NbM) (principal proyección colinérgica) Hipotálamo <i>Locus coeruleus</i> (LC) (principal proyección noradrenérgica) Tegmento bulbar incluido núcleo motor dorsal del vago
Variable/Moderada	Hipocampo Corteza temporal Cíngulo Complejo oculomotor Núcleos del rafe (NR) (principal proyección serotoninérgica) <i>Pedunculopontine nucleus</i> (PPN)
Mínima/Infrecuente	Giro frontal superior Estriado
Respetados	Corteza motora Globo pálido Tálamo Núcleo subtalámico Núcleo rojo <i>Tectum</i> mesencefálico Núcleos pontinos y fibras pontocerebelosas Oliva inferior y fibras olivopontocerebelosas Núcleo dentado Sustancia blanca cerebelosa

Tabla 3. Grado de degeneración neuronal en las diferentes estructuras cerebrales en la enfermedad de Parkinson (EP).

Los cuerpos y neuritas de Lewy (CNL) son inclusiones de alfa-sinucleína (a-sin) en el soma o en las proyecciones neuronales, respectivamente⁽⁵⁾. Los CNL contienen, además, una maraña de membranas, vesículas, orgánulos dismórficos como mitocondrias, otras proteínas, y altos contenidos de lípidos, todo ello invisible al microscopio óptico⁽⁷⁾. La localización habitual de los CNL es en: SN, *ventral tegmental area* (VTA), núcleos del rafe (NR), *locus coeruleus* (LC), núcleo *basalis* de Meynert (NbM), núcleo motor dorsal del vago y, en menor medida, amígdala y neocorteza⁽⁵⁾. La teoría clásica de Braak propuso 6 estadios de la patología de Lewy en la EP a lo largo de los cuales los CNL se irían concentrando progresivamente en diferentes regiones cerebrales, comenzando en bulbo olfatorio y tronco, y progresando hacia corteza⁽⁸⁾.

Más allá de la neurodegeneración y los CNL, se han encontrado agregados de tau y beta-amiloide en cantidades similares a EA, particularmente en EP con demencia, así como acúmulos de GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) en astrocitos o signos de activación de inmunidad innata y adaptativa^{(6) (9)}.

2.3. Mecanismos patogénicos moleculares (“entre el antes y el después”)

La EP es el resultado de múltiples cascadas moleculares que interactúan entre sí, muchas de ellas descubiertas a través de las EP monogénicas (Figura 1)⁽¹⁰⁾. Se desconoce cuáles inician o perpetúan la EP, así como la potencial existencia de otras vías aún no descubiertas. A continuación, se presentan los principales mecanismos moleculares conocidos.

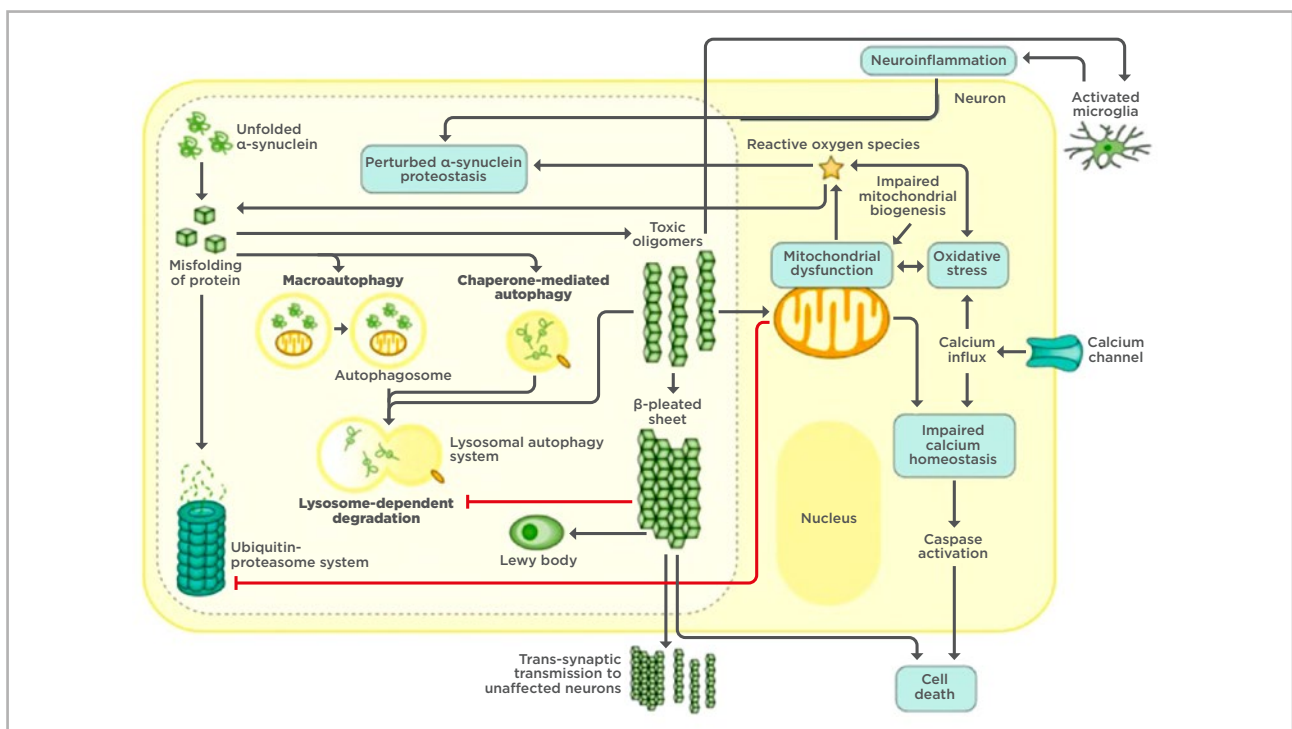


Figura 1. Vías moleculares de la enfermedad de Parkinson (EP)⁽¹⁰⁾.

2.3.1. Agregación de alfa-sinucleína

A-sin es una proteína del terminal presináptico y, aunque su función exacta no se conoce, parece que participa en el tráfico de vesículas sinápticas y su transporte a la superficie para la liberación de NT, así como en alguna función mitocondrial y como chaperona⁽¹¹⁾. También tiene funciones estructurales y de homeostasis del hierro en leucocitos, plaquetas y eritrocitos, siendo estos últimos la principal fuente de α-sin en la periferia⁽¹²⁾. A-sin existe en 4 conformaciones (monómeros, dímeros, oligómeros y fibrillas) que coexisten en equilibrio de forma que aquellos factores

proagregantes (disfunción lisosomal, estrés oxidativo...) pueden aumentar las formas fibrilares y oligoméricas tóxicas⁽¹¹⁾. Estas favorecerían la degeneración local a través de daño de membrana plasmática, mitocondrial o lisosomal, entre otros⁽¹¹⁾.

2.3.2. Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

La importancia de la mitocondria en la EP se empezó a conocer a través de los parkinsonismos tóxicos causados por MPTP y pesticidas capaces de inhibir la cadena respiratoria mitocondrial, y se desarrolló gracias a las formas monogénicas de EP. *Parkina*, *PINK1* y *DJ-1* son los principales genes asociados a disfunción mitocondrial, ya que participan en la mitofagia y en la eliminación de componentes mitocondriales dañados⁽¹³⁾. La consecuencia de esta disfunción es estrés oxidativo, que daña el ADN mitocondrial (DNAm_t) y, en menor medida, una inflamación secundaria⁽¹³⁾.

2.3.3. Disfunción lisosomal

La participación de la disfunción lisosomal en la patogenia de la EP se conoce a raíz de varios hallazgos. Por un lado, el lisosoma elimina parte de la α -sin a través de macroautofagia y autofagia mediada por chaperonas. Por el otro, tanto genes asociados a un mayor riesgo de EP (*GBA*) como a formas monogénicas (*LRRK2*, *PINK1*, *Parkina*, *DJ-1* o *ATP13A2*) participan en la autofagia lisosomal⁽¹⁴⁾.

2.3.4. Neuroinflamación

Los cerebros con EP muestran signos de activación de inmunidad innata (activación de microglía) y adaptativa (activación de CD4+, CD8+, vías TNF-*tumor necrosis factor*- e interferones), y muchas variantes genéticas de riesgo están relacionadas con genes del sistema inmune^{(4) (6)}. Esta relación inflamación-EP se hace evidente en estudios epidemiológicos que muestran un riesgo aumentado de EP en enfermedad de Graves, enfermedad de Hashimoto o esclerosis múltiple⁽¹⁵⁾. Además, la inflamación parece tener una relación bidireccional con α -sin: α -sin induce una respuesta inflamatoria y una inflamación secundaria a una infección aumenta la producción de α -sin⁽¹⁶⁾.

2.3.5. Microbiota e inflamación intestinal

El creciente interés en la microbiota se debe a que pacientes con EP presentan una microbiota diferente y niveles elevados de mediadores inflamatorios intestinales ⁽¹⁷⁾. Esto plantea el dilema aún no resuelto de si representa una causa o factor contribuyente a la EP, o por el contrario es una consecuencia de la alteración de la motilidad colónica que presentan habitualmente estos pacientes.

2.3.6. Homeostasis del Calcio (Ca^{++})

Las neuronas dopaminérgicas de la SN funcionan como marcapasos autónomos en los que hay una entrada de Ca^{++} continua gracias a los VGCC (*voltage gated calcium channel*) Cav1.3 ⁽¹⁸⁾. Estos niveles de Ca^{++} aseguran la actividad mitocondrial, pero esta genera una gran cantidad de radicales libres que obliga a un recambio mitocondrial exhaustivo y satura los sistemas catabólicos incluidos los de α -sin ⁽¹⁸⁾. Las dihidropiridinas, que modulan negativamente VGCC Cav1, son un ejemplo del papel del Ca^{++} en la EP, ya que reducen el riesgo de padecerla ⁽⁹⁾.

2.3.7. Disfunción vesicular y endotoxicidad de dopamina

Las neuronas tienen diferentes mecanismos de reciclaje de vesículas sinápticas (RVS) tras la liberación de NT. Uno de los más conocidos es la endocitosis mediada por clatrina ⁽¹⁹⁾. La asociación de varios genes que participan en la RVS como *DNAJ6* (auxilina), *SYNJ1* (sinaptojanin 1) o *SH3GL2* (endofilina A1) a EP, así como la participación de α -sin en la RVS, sugieren cierta importancia en la patogenia ⁽²⁰⁾. Además, fallos en la formación de vesículas sinápticas pueden generar un exceso de dopamina intracitosólica y de sus catabolitos, como 3,4-dihidroxifenilacetaldehído (DOPAL), que son fuente de estrés oxidativo ⁽²¹⁾.

2.4. Inicio y propagación de la degeneración

Se desconoce si el inicio y la propagación de la patología de la EP se produce de manera similar en todos los pacientes.

Existe un modelo dicotómico que plantea la existencia de un subtipo que se inicia en el cerebro (*brain first*) y otro que inicia en la periferia (*body first*), aunque también hay autores que proponen un modelo de inicio multicéntrico con evolución independiente entre cerebro y periferia ^{(22) (23)}.

En cuanto a la propagación, el modelo más extendido es el de Braak ⁽⁸⁾. En general, este y otros modelos tienen como base la propagación de α -sin que, hasta hace pocos años, se consideraba una causa incuestionable de EP, sugiriendo la posibilidad de que incluso la enfermedad pudiera propagarse de forma *prion-like* ⁽²⁴⁾. No obstante, están surgiendo teorías que plantean que el déficit de α -sin normofuncionante pudiera tener un papel crucial en la EP y no tanto el exceso de α -sin patológica, replanteado el modelo fisiopatológico que conocíamos ⁽²⁵⁾.

Aunque diferentes tipos de neuronas se ven afectadas, es evidente que las dopaminérgicas presentan una susceptibilidad diferencial en la EP con respecto a otras enfermedades neurodegenerativas. Dicha vulnerabilidad podría venir dada por: la dependencia de dopamina, que podría ser endotóxica; la extensa arborización que requiere gran demanda metabólica; la entrada continua de Ca^{++} que supone un estrés metabólico incesante; y la vulnerabilidad al estrés oxidativo debido al déficit de factor TFAM en pacientes con EP, un factor que empaqueta y protege el DNAm ^{(18) (26)}. A esto se añade el reciente descubrimiento de un grupo de neuronas nigricas ventrales con expresión marcada del gen *AGTR1* (*angiotensin-II type-1 receptor*) que parece conferirles mayor susceptibilidad a la degeneración ⁽²⁷⁾.

En definitiva, conocemos muchos de los procesos implicados, pero tenemos muchas dificultades para unir las piezas de un puzzle tan complejo, lo que se añade a que probablemente existan cascadas moleculares que todavía desconocemos.

3. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

El diagnóstico de la EP esporádica continúa siendo un reto, ya que no existe biomarcador clínico, molecular o de imagen que nos permita confirmar de forma precisa la enfermedad ⁽²⁸⁾. En la actualidad se añaden el reto del diagnóstico de formas prodrómicas y de la clasificación por subtipos de cara a futuros tratamientos modificadores de la enfermedad.

3.1. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson manifiesta

Ante un síndrome parkinsoniano, el primer paso debe ser diferenciarlo de otros síndromes similares: lentitud piramidal o por depresión, apraxia, temblor distónico o esencial, entre otros. Posteriormente, mediante los criterios y pruebas de apoyo podremos diferenciar con mayor seguridad la EP esporádica o genética de parkinsonismos atípicos y “secundarios” ⁽¹⁾.

3.1.1. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson

La clínica con el apoyo de determinadas pruebas complementarias sigue siendo la única forma validada para el diagnóstico de la EP *in vivo*. En 2015 los criterios diagnósticos clásicamente utilizados de la UK Brain Bank de Queen's Square (1988) fueron revisados por Postuma *et al.* con el objetivo de conseguir una mayor precisión diagnóstica **(Figura 2)** ⁽²⁹⁾. Estos criterios exigen un diagnóstico de parkinsonismo, definido por bradicinesia más rigidez y/o temblor de reposo, y establecen criterios de apoyo, banderas rojas y criterios de exclusión absoluta, mediante los cuales podremos llegar, con mayor o menor grado de confianza, al diagnóstico de “EP clínicamente establecida” o “EP clínicamente probable”, respectivamente ⁽²⁹⁾. Aunque estos criterios se basan fundamentalmente en la anamnesis y la exploración, un criterio de apoyo y uno de exclusión se apoyan en pruebas complementarias: una hipocaptación cardiaca de metaiodobenzilguanidina (MIBG) visualizada por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es sugestiva de EP y la integridad del sistema dopaminérgico presináptico medido, por ejemplo, mediante Dopamine Transporter (DaT)-SPECT, es un criterio de exclusión absoluta de EP ⁽²⁹⁾.

TABLE 1. MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD—Executive Summary/Completion Form

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity. Examination of all cardinal manifestations should be carried out as described in the MDS-Unified Parkinson Disease Rating Scale.²⁰ Once parkinsonism has been diagnosed:

Diagnosis of Clinically Established PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of Clinically Probable PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria

If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion

If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed

No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria
(Check box if criteria met)

- ☐ 1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
 - a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
- ☐ 2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
- ☐ 3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
- ☐ 4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:

- ☐ 1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
- ☐ 2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
- ☐ 3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria²¹ within the first 5 y of disease
- ☐ 4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
- ☐ 5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
- ☐ 6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
- ☐ 7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
- ☐ 8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
- ☐ 9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is more likely than PD

Red flags

- ☐ 1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
- ☐ 2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
- ☐ 3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
- ☐ 4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
- ☐ 5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
 - a) Orthostatic hypotension²²—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
 - b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
- ☐ 6. Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
- ☐ 7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 y
- ☐ 8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
- ☐ 9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
- ☐ 10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

Criteria Application:

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria?	Yes ☐	No ☐
If no, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If yes:		
2. Are any absolute exclusion criteria present?	Yes ☐	No ☐
If yes, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If no:		
3. Number of red flags present		
4. Number of supportive criteria present		
5. Are there at least 2 supportive criteria and no red flags?	Yes ☐	No ☐
If yes, patient meets criteria for clinically established PD. If no:		
6. Are there more than 2 red flags?	Yes ☐	No ☐
If yes, probable PD cannot be diagnosed. If no:		
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria?	Yes ☐	No ☐
If yes, patient meets criteria for probable PD		

Figura 2. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson (EP) de la International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) de 2015 ⁽²⁹⁾.

3.1.2. Pruebas complementarias útiles en la práctica

Más allá de los criterios diagnósticos, en la práctica clínica es frecuente apoyarse en otras pruebas complementarias que nos ayudan a establecer o descartar la EP con mayor grado de confianza ⁽²⁹⁾.

La neuroimagen no es necesaria para el diagnóstico de acuerdo con los criterios actuales. A pesar de ello, un parkinsonismo siempre será secundario a una disfunción cerebral y, como tal, la neuroimagen nos ayudará por un lado a excluir formas “secundarias” tratables como la hidrocefalia y por otro a no pasar por alto hallazgos sugestivos de parkinsonismos atípicos que pueden cambiar drásticamente el pronóstico.

El análisis del cobre en suero, orina y de la ceruloplasmina plasmática está recomendado en menores de 50 años para descartar la enfermedad de Wilson ⁽¹⁾.

Los estudios genéticos están recomendados en pacientes con EP de inicio antes de los 40 años y/o con historia familiar positiva ⁽¹⁾. Estos estudios nos permiten identificar formas de EP genéticas de herencia mendeliana, así como variantes genéticas que no son capaces de producir por sí solas EP pero que aumentan el riesgo y pueden modificar el pronóstico, como es el caso de *GBA*.

Otras pruebas como la polisomnografía o las pruebas de olfato no son utilizadas habitualmente en la práctica clínica debido al bajo rendimiento diagnóstico y a la facilidad para obtener esta información de forma relativamente fiable mediante la anamnesis.

3.1.3. Sensibilidad diagnóstica

A pesar de los nuevos criterios diagnósticos clínicos y de las pruebas complementarias de apoyo, el diagnóstico continúa siendo impreciso y los errores diagnósticos son habituales. Un metaanálisis de 2016 mostró que en los últimos 25 años solo el 80,6% de las necropsias de pacientes con sospecha de EP tenían una anatomía patológica compatible ⁽³⁰⁾.

3.2. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson prodrómica

Hoy sabemos que la EP tiene varias fases: 1) fase de riesgo definida por factores de riesgo genéticos y ambientales; 2) EP prodrómica con síntomas no motores y sin parkinsonismo evidente; y 3) EP establecida con transición a fase motora parkinsoniana ⁽³¹⁾. En la EP establecida, la neurodegeneración es avanzada y se piensa que cualquier terapia neuroprotectora no será tan eficaz como en la fase prodrómica.

Esta fase puede preceder hasta 10-20 años a la fase motora y se caracteriza por síntomas no motores como trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM), hiposmia, disautonomía, alteración del sistema simpático cardíaco o depresión con/sin ansiedad, aunque también podemos encontrar síntomas motores sutiles sin criterios de parkinsonismo ⁽³¹⁾. Existen unos criterios diagnósticos que por el momento están dirigidos fundamentalmente al ámbito de la investigación (<https://www.movementdisorders.org/MDS/Members-Only/Prodromal-PD-Calculator.htm>). Incluso con estos criterios, muchos síntomas se solapan con las formas prodrómicas de otras sinucleopatías (atrofia multisistémica -AMS- o demencia por cuerpos de Lewy -DCL-) dificultando el diagnóstico temprano preciso.

3.3. Clasificación por subtipos de la enfermedad de Parkinson

La EP es muy heterogénea y es probable que la identificación de diferentes subtipos biológicos permita establecer un pronóstico con mayor certeza y adaptar a cada paciente los tratamientos modificadores de la enfermedad que surjan.

3.3.1. Subtipos basados en hipótesis *a priori*

Clásicamente, se hacían análisis de grupos preestablecidos (*a priori*) en función de 1 variable clínica o demográfica; es decir, se generaba una hipótesis y se hacía un análisis en torno a ella. Los subtipos más conocidos son la edad y el fenotipo motor, ambos con sus limitaciones.

Típicamente, la EP se clasifica según la edad de inicio de los síntomas, con límites establecidos de forma arbitraria. Esta clasificación es útil por debajo de los 50 años, ya que los pacientes suelen compartir fenotipo, pronóstico o patología ⁽³²⁾. Cuando comienza por encima de los 50, que es lo habitual, la EP se vuelve muy heterogénea y esta clasificación pierde valor.

Aunque la EP tremórica suele tener una evolución menos agresiva que la rígido-acinética, no hay muchos estudios que relacionen estos fenotipos con diferentes procesos biológicos subyacentes y además son fenotipos inestables, ya que a lo largo del primer año un alto porcentaje cambiarán de uno a otro ⁽³³⁾. Esto limita su utilidad a la hora de plantear una medicina personalizada.

3.3.2. Subtipos basados en análisis impulsado por datos (*data-driven*)

En estos últimos años la tendencia es la de hacer análisis estadísticos de grandes grupos de variables para generar subtipos/*clusters* mediante algoritmos, evitando generar hipótesis *a priori* ⁽³²⁾. Una vez se generan los *clusters*, se intentan validar mediante asociaciones biológicas (biomarcadores en suero, líquido cefalorraquídeo -LCR-, neuroimagen...), aunque en general estas asociaciones no han sido muy robustas hasta el momento ⁽³²⁾. A pesar de ser un método libre de hipótesis, no está exento de elecciones, como el número de variables o de *clusters* ⁽³²⁾.

3.3.3. Subtipos de enfermedad de Parkinson prodrómica

Aunque la investigación en torno a la EP prodrómica es mucho menos extensa, se han identificado subtipos que parece que progresan a formas de EP manifiestas más agresivas: a nivel clínico la presencia de TCSREM y a nivel genético la mutación de *GBA* ⁽³¹⁾.

4. Biomarcadores en enfermedad de Parkinson

Un biomarcador es una característica que puede ser medida de forma objetiva y que sirve de indicador de un proceso fisiológico/patológico o de respuesta a una exposición/intervención. Hay diferentes tipos según lo que indiquen: susceptibilidad, diagnóstico, pronóstico, monitorización, seguridad, etc.

Los objetivos principales de los biomarcadores en la EP son: 1) diagnóstico precoz y preciso, permitiéndonos diferenciar la EP de otras enfermedades sobre todo en fases iniciales; y 2) estratificación de la EP, de tal forma que podamos clasificar a los pacientes obviando la gran heterogeneidad clínica que existe.

4.1. Biomarcadores clínicos de enfermedad de Parkinson manifiesta

Los biomarcadores clínicos son los más antiguos de los que disponemos ya que, por lo general, no requieren más que la exploración o la anamnesis del examinador y se pueden obtener fácilmente en la consulta. Las escalas validadas y las tecnologías permiten hoy en día medir de forma más objetiva algunos de los ítems de la exploración o de la anamnesis que son, por lo general, dependientes del examinador.

4.1.1. Biomarcadores clínicos de susceptibilidad

El TCSREM aislado es el biomarcador clínico de susceptibilidad de sinucleopatía más importante, ya que más del 80% de las personas que lo padecen acaba desarrollando EP, AMS o DCL a largo plazo ⁽³¹⁾. Aunque otros síntomas como la hiposmia, la depresión o el estreñimiento también son comunes en la EP prodrómica, el riesgo de desarrollar una EP manifiesta cuando estos síntomas se presentan de forma aislada es mucho menor que para el TCSREM aislado.

4.1.2. Biomarcadores clínicos diagnósticos

Los principales marcadores clínicos diagnósticos motores son el parkinsonismo, la respuesta clínica al tratamiento con levodopa y las discinesias inducidas por levodopa, todas ellas dentro de los criterios diagnósticos. A nivel no motor, la hiposmia es el único síntoma incluido en estos criterios ⁽²⁹⁾. La evaluación de estos signos y síntomas se hace habitualmente mediante la exploración y la anamnesis, aunque las nuevas tecnologías permiten detectar cada vez alteraciones más sutiles y de forma más precisa ⁽³⁴⁾.

Existen otros marcadores clínicos menos conocidos, como el *finger displacement* ⁽³⁵⁾. Con los ojos cerrados y los índices del examinador enfrentados a los del paciente, estos se desplazan habitualmente en la EP y no así en el temblor esencial o EA. Se cree que indica una disfunción de circuitos entre la corteza parietal y el área motora suplementaria.

4.1.3. Biomarcadores clínicos de monitorización

Tanto los síntomas motores como los no motores clásicos de la EP son utilizados de forma habitual como marcadores clínicos de progresión en asistencia y en investigación. Dentro de los síntomas motores destacan la bradicinesia, el temblor, la rigidez, la inestabilidad postural o la congelación de la marcha, así como las fluctuaciones motoras y las discinesias. A nivel no motor, destacan la disautonomía, el deterioro cognitivo o los trastornos del sueño.

En general, todo ello lo suele valorar un examinador mediante la exploración o escalas, lo que supone 2 limitaciones mayores: su gran variabilidad interexaminador

y su medición periódica. Hoy en día existen dispositivos portátiles con giroscopios, acelerómetros o magnetómetros, que nos ofrecen una mayor objetividad y precisión, ayudándonos a detectar cambios y alteraciones sutiles en tiempo real y de forma remota. Aunque se han estudiado fundamentalmente en síntomas motores, se están empezando a desarrollar dispositivos que permiten medir síntomas no motores como TCSREM o la somnolencia excesiva diurna ⁽³⁴⁾.

4.1.4. Biomarcadores clínicos pronósticos

Como hemos visto previamente, clásicamente se utilizaban variables seleccionadas *a priori* para generar subtipos y así intentar determinar el pronóstico de la EP. Las principales variables utilizadas como biomarcadores pronósticos clínicos son los síntomas motores y cognitivos: las formas con clínica rígido-acinética o con deterioro cognitivo precoz son más agresivas que las formas tremóricas o sin deterioro cognitivo precoz ⁽³¹⁾.

El método de análisis impulsado por datos es más robusto y permite generar subtipos con menos sesgos. En un estudio reciente se generaron 3 subtipos clínicos con diferencias en neuroimagen, LCR y progresión de la enfermedad: *mild motor-predominant* (50%), *diffuse malignant* (12%) e *intermediate* (35%) ⁽³⁶⁾. Las variables clínicas utilizadas y que podrían considerarse biomarcadores clínicos pronósticos fueron: síntomas motores, deterioro cognitivo, TCSREM y disautonomía. En otro estudio vieron que apatía y alucinaciones también eran síntomas destacados a la hora de generar subgrupos clínicos ⁽³⁷⁾.

4.2. Biomarcadores moleculares y de neuroimagen

Hacer un diagnóstico de EP con absoluta certeza mediante la clínica es tarea imposible en la actualidad y, por su heterogeneidad, también es improbable que el espectro completo de la EP pueda dividirse en unos pocos subtipos clínicos. Por este motivo, durante los últimos años se han desarrollado métodos de diagnóstico y clasificación que van más allá de la clínica y que parecen el futuro de la EP. Aunque a continuación se hará una breve introducción a los biomarcadores moleculares y de neuroimagen, estos serán objeto de los próximos capítulos.

4.2.1. Biomarcadores moleculares

Los moléculas más investigadas (a-sin, neurofilamentos o tau) han surgido de hallazgos patológicos, cascadas moleculares conocidas u otras enfermedades neurodegenerativas.

Con el avance de las tecnologías, la metodología ha ido avanzando hacia el análisis de grupos de moléculas (*omics*). Al contrario que el análisis de una o unas pocas moléculas, los omics evalúan un grupo grande de moléculas con el objetivo de identificar vías patogénicas y con ello potenciales biomarcadores de enfermedad ⁽³⁸⁾. Inicialmente, se analizaban conjuntos de moléculas de forma independiente: genómica, epigenómica, transcriptómica (ARN cuanti- y cualitativo), proteómica, metabolómica o microbiómica. Sin embargo, los resultados obtenidos del análisis de un único conjunto (por ejemplo, metabolómica) permiten establecer asociación pero no causalidad, ya que podrían ser reactivos a alteraciones en alguno de los otros conjuntos que no hemos analizado ⁽³⁸⁾. Con este objetivo, los *multi-omics* o *vertical-omics* estudian múltiples conjuntos de datos que permiten integrar y comprender mejor el papel de los resultados obtenidos en cada conjunto (**Figura 3**) ⁽³⁸⁾. Estos análisis son muy costosos y requieren la colaboración de múltiples grupos que habitualmente suelen asociarse en consorcios.

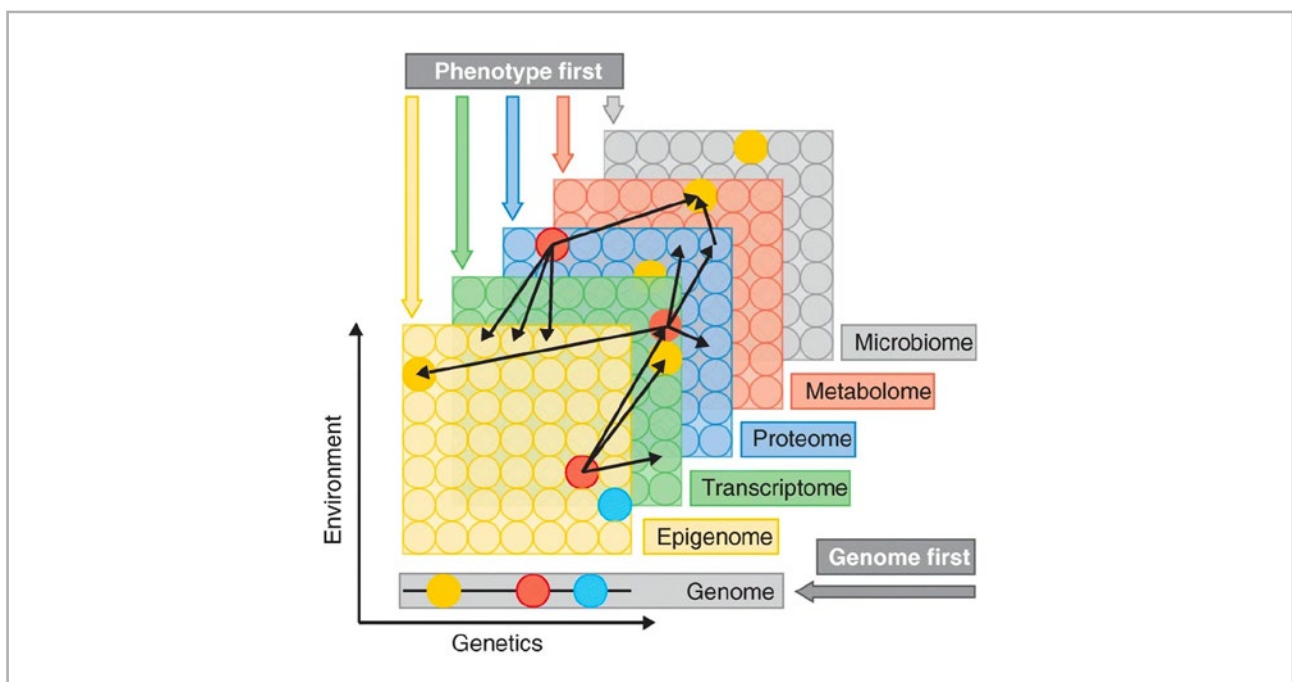


Figura 3. Esquema de aproximación a los *multiomics* ⁽³⁸⁾.

4.2.2. Biomarcadores de neuroimagen

Junto con los biomarcadores moleculares han surgido también múltiples biomarcadores de neuroimagen tanto funcional como estructural que tratan de apoyar el diagnóstico clínico así como evaluar la progresión de la enfermedad⁽³⁹⁾. A excepción del DaT-SPECT, estas técnicas están lejos de ser aprobadas para su uso asistencial, ya que requieren grandes estudios que confirmen su utilidad, permitan establecer valores de corte y estandarizar procedimientos. Son útiles, sin embargo, en la investigación, donde es importante elegir adecuadamente la técnica de neuroimagen en función de lo que queramos evaluar y del estadio de la enfermedad⁽³⁹⁾.

4.3. Futuro de los biomarcadores

En la actualidad, no existen biomarcadores clínicos, moleculares o de neuroimagen capaces de diagnosticar con certeza la EP en ninguna de sus fases ni de generar subtipos que predigan la evolución de forma precisa. A pesar de su practicidad, los biomarcadores clínicos tal y como los conocemos presentan mucha variabilidad interexaminador y no permiten determinar diferencias a nivel biológico. El futuro de los biomarcadores pasa por una clínica evaluada de forma más objetiva por tecnologías y por biomarcadores más objetivos derivados de la neuroimagen y de la biología molecular. Es probable que algoritmos basados en múltiples biomarcadores nos permitan superar las barreras diagnósticas a las que nos enfrentamos hoy⁽³³⁾.

Conclusiones

- La EP continúa siendo una enfermedad heterogénea y bastante desconocida desde el punto de vista fisiopatológico. Aunque se han descubierto múltiples cascadas moleculares que participan en ella, no se sabe hasta qué punto es importante cada una de ellas. Ni siquiera se tiene certeza del papel de α -sin, el hallazgo por excelencia en la anatomía patológica⁽²⁵⁾.
- El diagnóstico de la EP continúa siendo esencialmente clínico. El desconocimiento de qué mecanismos inician y perpetúan la EP dificulta el desarrollo de pruebas complementarias útiles en la práctica clínica.
- El diagnóstico clínico no es todo lo preciso que desearíamos. La fiabilidad de los biomarcadores clínicos no es suficientemente buena y depende mucho del examinador. Los dispositivos electrónicos ayudarán a superar estas limitaciones humanas.
- Sin haber resuelto el reto del diagnóstico preciso, existen dos nuevos retos en la EP: el diagnóstico en fase prodrómica y la clasificación por subtipos. En un futuro ideal en el que se desarrollen terapias modificadoras de la enfermedad solventar estos problemas será imprescindible para una medicina personalizada adecuada.
- El futuro pasa por la aplicación de algoritmos que incluyan múltiples biomarcadores, con peso creciente de los de neuroimagen y moleculares. Ello permitirá un diagnóstico preciso, precoz y una clasificación por subtipos biológica óptima.

Referencias bibliográficas

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet. 2021 Jun 12;397(10291):2284-303. [\[Pubmed\]](#)
2. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22 Suppl 1:S119-22. [\[Pubmed\]](#)
3. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. Lancet Neurol. 2016 Nov;15(12):1257-72. [\[Pubmed\]](#)
4. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al.; 23andMe Research Team; System Genomics of Parkinson's Disease Consortium; International Parkinson's Disease Genomics Consortium. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurol. 2019 Dec;18(12):1091-02. [\[Pubmed\]](#)
5. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Jan;46 Suppl 1(Suppl 1):S30-S33. [\[Pubmed\]](#)
6. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Aug 1;2(8):a009258. [\[Pubmed\]](#)
7. Shahmoradian SH, Lewis AJ, Genoud C, Hench J, Moors TE, Navarro PP, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes. Nat Neurosci. 2019 Jul;22(7):1099-109. [\[Pubmed\]](#)
8. 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 Mar-Apr;24(2):197-211. [\[Pubmed\]](#)
9. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. Ann Neurol. 2012 Dec;72(6):893-901. [\[Pubmed\]](#)
10. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 23;3:17013. [\[Pubmed\]](#)
11. Lashuel HA, Overk CR, Oueslati A, Masliah E. The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. Nat Rev Neurosci. 2013 Jan;14(1):38-48. [\[Pubmed\]](#)
12. Barbour R, Kling K, Anderson JP, Banducci K, Cole T, Diep L, et al. Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood. Neurodegener Dis. 2008;5(2):55-9. [\[Pubmed\]](#)
13. Borsche M, Pereira SL, Klein C, Grünewald A. Mitochondria and Parkinson's Disease: Clinical, Molecular, and Translational Aspects. J Parkinsons Dis. 2021;11(1):45-60. [\[Pubmed\]](#)
14. Dehay B, Martínez-Vicente M, Caldwell GA, Caldwell KA, Yue Z, Cookson MR, et al. Lysosomal impairment in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013 Jun;28(6):725-32. [\[Pubmed\]](#)

15. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent risks of Parkinson disease in patients with autoimmune and related disorders: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Neurodegener Dis.* 2012;10(1-4):277-84. [\[Pubmed\]](#)
16. Sulzer D, Alcalay RN, Garretti F, Cote L, Kanter E, Agin-Liebes J, et al. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides. *Nature.* 2017 Jun 29;546(7660):656-61. Erratum in: *Nature.* 2017 Sep 13;549(7671):292. [\[Pubmed\]](#)
17. Boertien JM, Pereira PAB, Aho VTE, Scheperjans F. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S297-S312. [\[Pubmed\]](#)
18. Surmeier DJ, Schumacker PT, Guzman JD, Iljic E, Yang B, Zampese E. Calcium and Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Feb 19;483(4):1013-9. [\[Pubmed\]](#)
19. Saheki Y, De Camilli P. Synaptic vesicle endocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Sep 1;4(9):a005645. [\[Pubmed\]](#)
20. Nguyen M, Wong YC, Ysselstein D, Severino A, Krainc D. Synaptic, Mitochondrial, and Lysosomal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Trends Neurosci.* 2019 Feb;42(2):140-9. [\[Pubmed\]](#)
21. Masato A, Plotegher N, Boassa D, Bubacco L. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Mol Neurodegener.* 2019 Aug 20;14(1):35. [\[Pubmed\]](#)
22. Fearon C, Lang AE, Espay AJ. The Logic and Pitfalls of Parkinson's Disease as "Brain-First" Versus "Body-First" Subtypes. *Mov Disord.* 2021 Mar;36(3):594-8. [\[Pubmed\]](#)
23. Wakabayashi K. Where and how alpha-synuclein pathology spreads in Parkinson's disease. *Neuropathology.* 2020 Oct;40(5):415-25. [\[Pubmed\]](#)
24. Breid S, Bernis ME, Babila JT, Garza MC, Wille H, Tamgüney G. Neuroinvasion of α -Synuclein Prionoids after Intraperitoneal and Intraglossal Inoculation. *J Virol.* 2016 Sep 29;90(20):9182-93. [\[Pubmed\]](#)
25. Espay AJ, Kalia LV, Gan-Or Z, Williams-Gray CH, Bedard PL, Rowe SM, et al. Disease modification and biomarker development in Parkinson disease: Revision or reconstruction? *Neurology.* 2020 Mar 17;94(11):481-94. [\[Pubmed\]](#)
26. Grünewald A, Rygiel KA, Hepplewhite PD, Morris CM, Picard M, Turnbull DM. Mitochondrial DNA Depletion in Respiratory Chain-Deficient Parkinson Disease Neurons. *Ann Neurol.* 2016 Mar;79(3):366-78. [\[Pubmed\]](#)
27. Kamath T, Abdulraouf A, Burris SJ, Langlieb J, Gazestani V, Nadaf NM, et al. Single-cell genomic profiling of human dopamine neurons identifies a population that selectively degenerates in Parkinson's disease. *Nat Neurosci.* 2022 May;25(5):588-95. [\[Pubmed\]](#)
28. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021 May;20(5):385-97. [\[Pubmed\]](#)
29. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601. [\[Pubmed\]](#)

30. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016 Feb 9;86(6):566-76. [\[PubMed\]](#)
31. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad SM, Heinzel S, Horsager J, Schaeffer E, Postuma RB. Prodromal Parkinson disease subtypes - key to understanding heterogeneity. *Nat Rev Neurol*. 2021 Jun;17(6):349-61. [\[PubMed\]](#)
32. Qian E, Huang Y. Subtyping of Parkinson's Disease - Where Are We Up To? *Aging Dis*. 2019 Oct 1;10(5):1130-9. [\[PubMed\]](#)
33. Mestre TA, Fereshtehnejad SM, Berg D, Bohnen NI, Dujardin K, Erro R, et al. Parkinson's Disease Subtypes: Critical Appraisal and Recommendations. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):395-404. [\[PubMed\]](#)
34. Monje MHG, Foffani G, Obeso J, Sánchez-Ferro Á. New Sensor and Wearable Technologies to Aid in the Diagnosis and Treatment Monitoring of Parkinson's Disease. *Annu Rev Biomed Eng*. 2019 Jun 4;21:111-43. [\[PubMed\]](#)
35. Lieberman A, Deep A, Shi J, Dhall R, Shafer S, Moguel-Cobos G, et al. Downward finger displacement distinguishes Parkinson disease dementia from Alzheimer disease. *Int J Neurosci*. 2018 Feb;128(2):151-4. [\[PubMed\]](#)
36. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1959-76. [\[PubMed\]](#)
37. Erro R, Picillo M, Vitale C, Palladino R, Amboni M, Moccia M, et al. Clinical clusters and dopaminergic dysfunction in de-novo Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jul;28:137-40. [\[PubMed\]](#)
38. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol*. 2017 May 5;18(1):83. [\[PubMed\]](#)
39. Mitchell T, Lehericy S, Chiu SY, Strafella AP, Stoessl AJ, Vaillancourt DE. Emerging Neuroimaging Biomarkers Across Disease Stage in Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurol*. 2021 Oct 1;78(10):1262-72. [\[PubMed\]](#)