



## ACTA DE LA SESIÓN CONJUNTA 30 DE SEPTIEMBRE DE 2015

### “Enfermedad de Parkinson. Estado del Arte ”

**Coordinador.** Dra. Teresita Corona.

**Trabajo de ingreso. Empleo diferencial de los genes del receptor variable de células T(VCR) en células circulantes de pacientes con lupus eritematoso generalizado y sus familiares sanos.** Juan de Jesús Jakez Ocampo.

El Dr. Jakez inició su intervención hablando sobre la respuesta inmune. En condiciones fisiológicas el receptor TCR de la células T interacciona con el antígeno presentado por las células, presentadoras de antígeno desencadenando la respuesta inmune. Existen sin embargo tres mecanismos de interacción entre el receptor TCR y el antígeno para no desencadenar esta respuesta; este mecanismo se conoce como tolerancia y juega un papel muy importante para mantener la homeostasis de la respuesta inmune. Los dos mecanismos que intervienen en la tolerancia son: el desencadenamiento de la muerte de la célula T por apoptosis y la anergia de las células T (mecanismo en donde no muere la célula, pero no se activa). Por otra parte, la tolerancia a nivel periférico se debe a que el TCR tiene una baja afinidad por el antígeno que le es presentado.

Dentro de las enfermedades sistémicas inmunológicas el lupus eritematoso es el de mayor importancia por su frecuencia; en este caso no se da la tolerancia de las células T, lo que trae aparejados una serie de eventos en cascada que causan la producción de auto-anticuerpos.

El receptor TCR de la célula T que conforma el complejo de histocompatibilidad se caracteriza por tener una región constante y una variable de las cadenas alfa y beta. El trabajo de ingreso del Dr. Jakez se enfoca en el papel que la región variable de la cadena beta (v-beta) puede jugar en el lupus. Comentó que existen 24 familias de genes que codifican para cadenas v-beta y que el estudio de esos genes es el objetivo del trabajo. Se eligieron estos genes ya que se ha encontrado que en nefropatía lúpica se acumulan en el riñón las cadenas v-beta. Sin embargo, no se sabe qué ocurre en células de sangre periférica que es el modelo que usa el Dr. Jaquez.

Se estudió la expresión de distintos genes que codifican para la v-beta en cuatro tipos de pacientes:

- Pacientes con lupus esporádico, es decir que no hay otros casos reportados en su familia (37 pacientes).
- Pacientes con lupus familiar o multi-caso (28 pacientes).
- Familiares sanos de pacientes con lupus (47 familiares). En este caso comentó que ya se ha reportado que a pesar de estar sanos pueden tener auto-anticuerpos.
- 15 individuos sanos, sin relación con pacientes con lupus.



Todos los sujetos incluidos en el estudio son mexicanos de nacimiento y firmaron una carta de consentimiento informado. La metodología que se siguió fue la de obtener 50 ml. de sangre periférica de cada sujeto y se determinó la expresión de los genes v-beta mediante anticuerpos monoclonales contra cada una de estas proteínas; fueron revelados con anticuerpos anti CD3 conjugados con aloficianina. Posteriormente se analizaron las células mediante citometría de flujo.

Mostró una tabla en donde señaló con flechas cuando se había detectado un valor estadísticamente significativo de sobre o sub expresión de cada uno de los genes v-beta. V-beta 1 está sobre expresado en lupus esporádico, así como lupus familiar y en parientes sanos, mientras que en estos mismos grupos con una baja expresión se encontró el v-beta 3. El v-beta 17 fue el único que se encontró diferencialmente expresado en lupus esporádico (a la baja) y lupus familiar (a la alta).

Este estudio se destaca por ser el primero en hacer la comparación de estos genes en los grupos mencionados y los resultados que se encontraron señalan que hubo expresión diferencial en algunos de los genes v-beta, por lo que se puede explicar en parte la predisposición genética a padecer la enfermedad.

Comentarista: Julio Granados.

El Dr. Granados, señala la importancia del trabajo de ingreso a la ANMM del Dr. Jakez, precisando que entra a un sitio de reumatología, no de inmunología. Aunque su investigación aporta resultados sobre algunos conceptos básicos de la inmunología en el estudio de una enfermedad importante para los mexicanos. Estos conceptos fundamentales se centran en el binomio antígeno-complejo de histocompatibilidad y dan indicios de la manera en que el complejo de histocompatibilidad detecta el antígeno y puede responder a una expresión diferencial de las diversas proteínas v-beta.

Asimismo, resaltó que al distinguir el lupus esporádico del lupus familiar, se diferencia la predisposición genética para responder mediante un cierto tipo de v-beta a un estímulo antigénico. Adicionalmente, el trabajo ofrece evidencias de por qué los familiares en primer grado tienen una predisposición a padecer la enfermedad, señalando que esta predisposición viene desde el desarrollo de las células T en el timo. El estudio está dirigido a la predicción del riesgo genético y permite evaluar el papel de algunas moléculas que no habían sido estudiadas.

Como conclusiones destacó que estudios como estos permitirán determinar por qué la población mestiza en México tiene el más alto riesgo en el mundo de padecer lupus. Dijo que hay una incidencia tan alta que por ejemplo, en el INNSZ tiene la mayor cohorte de pacientes con lupus en el mundo, que consta de más de 2000 pacientes. Que es el doble del tamaño que el grupo más grande de Europa en el que se juntan varios centros médicos de diferentes países.



**Simposio. Enfermedad de Parkinson. Estado del Arte.** Sesión conjunta de La ANMM con el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS). Coordinadora: Dra. Teresita Corona.

**Relevancia de los modelos animales: del laboratorio a la clínica.** Coordinador: Dr. Aurelio Campos.

El Dr. Campos señaló que su estudio se realizó en el bioterio del INNNMVS en coordinación con la FM de la UNAM. Dijo contar con un modelo animal de la enfermedad de Parkinson, lo que es de suma importancia, no sólo para entender mejor este padecimiento, sino para realizar estudios preclínicos.

Esta enfermedad fue descrita por Parkinson desde 1817; la caracterización que hizo fue muy profunda y la llamó "*La paráisis agitante*". Desde ese momento se definieron tres características fundamentales de esta enfermedad y que son las siguientes: el temblor en reposo, la rigidez y la bradicinecia. Se trata de una enfermedad progresiva neurodegenerativa, en la que hay una reducción de las neuronas dopaminérgicas; se presenta los síntomas hasta que se reduce el 80% de la dopamina en el estriado y la sustancia nigra. Generalmente es asimétrica y se presentan inclusiones proteicas.

Lo deseable para modelar esta enfermedad, dijo el Dr. Campos, es que el modelo animal que se use, tenga todas las neuronas dopaminérgicas desde el nacimiento y se reduzcan al 50% cuando el individuo envejece, así como la pérdida de neuronas dopaminérgicas cause la misma triada que caracteriza a la enfermedad de Parkinson y que los movimientos de temblor sean fácilmente detectables, así como que los síntomas respondan a la terapia con dopamina.

Mencionó algunos de los genes que se han descrito, involucrados en el desarrollo del Parkinson en algunos modelos animales y de qué manera reflejan la enfermedad. Describió el uso de toxinas que se inyectan en el estriado o sustancia nigra, que le confieren a este método mucha selectividad para matar a las neuronas dopaminérgicas.

Refirió un caso ocurrido en 1984, cuando se reportó que 7 pacientes jóvenes llegaron con un Parkinson muy avanzado. Se dieron cuenta de que había sido causado por el consumo de heroína contaminada con MPTP; después se comprobó que esta sustancia causa la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas por el bloqueo de la generación de energía. Dada la selectividad de esta toxina y la característica que presenta de atravesar la barrera hemato-encefálica, el MPTP se usa mucho en primates no humanos y en ratas.

Como no se tenían escalas para ponderar la evolución de la enfermedad, por movimientos anormales, el grupo del Dr. Campos diseñó un modelo más objetivo en el que se hizo que caminaran los primates por un pasillo para tomar una recompensa, midieron el tiempo desde que camina, toma la recompensa y la lleva a su boca. El aumento de este tiempo es un buen reflejo de las dificultades motoras del animal. Así pues, hay diferencias significativas en este tiempo cuando se les administra el MPTP y se mejora mediante el tratamiento con dopamina.



Relató un trabajo que realiza en colaboración con el Dr. Iván Velasco del Instituto de Fisiología Celular (IFC) de la UNAM, en el que inyectan células troncales embrionarias que son totipotenciales y que fueron tratadas para que se diferenciaron de neuronas dopaminérgicas, en el área donde se pierden las neuronas por la administración del MPTP. Estas células totipotenciales pueden ser identificadas mediante técnicas de inmunocitoquímicas y por fluorescencia, ya que expresan la proteína verde fluorescente (GFP). Se puede comprobar que las células inyectadas son totipotenciales, pues si se inoculan en ratones inmunodeficientes, se generan teratomas.

Destacó que se desarrolló un protocolo para lograrla diferenciación de las células totipotenciales de neuronas del tipo dopaminérgicos (la mayoría son neuronas del tipo A9 que se encuentran en el mesencéfalo). Demostró cómo in vitro las células se diferencian de neuronas, mediante el protocolo diseñado y cómo van expresando los marcadores específicos si se miden a los 14, 21 y 28 días de cultivo, mostrando un alto porcentaje de diferenciación a los 22 días de cultivo en las condiciones requeridas. Para hacer los trasplantes a los primates tratados con MPTP, una vez que se caracterizan las neuronas en el día 22 de diferenciación, en cuanto a la expresión de los marcados característicos de las neuronas dopaminérgicas, se toman las coordenadas estereotáxicas para hacer el trasplante en el modelo de primates y se implantan en el sitio elegido.

Se ha seguido el comportamiento de las células en condiciones in vitro a los días 24, 28, 35 y 42 días, se encuentra que se alcanza la diferenciación de cerca de el 75% de las células a neuronas dopaminérgicas, lo que da bases para pensar que pasa lo mismo en las células que se transplantaron.

En cuanto a los resultados de las pruebas motoras de los primates antes y después de ser intoxicados por MPTP y después del trasplante, se encuentra que se llega a comportar mejor que en la línea base del individuo, aunque todavía son pruebas preliminares. Además se han llevado a cabo estudios de imagenología del mesencéfalo (donde está la sustancia nigra), se ve la muerte de las neuronas en la zona después de la intoxicación y su regeneración en los animales transplantados, lo que son resultados muy alentadores sobre el método utilizado. Todavía no se cuenta con un análisis histológico del tejido en la zona de trasplante, pues no se quiere sacrificar a los animales que han tenido la mejoría después del trasplante para seguirlos estudiando, pero eventualmente se realizará este análisis.

***Disautonomía en enfermedad de Parkinson: trastornos neurocardiológicos.***  
Coordinador: Dr. Manilo Márquez Murillo.

El Dr. Manilo dijo que la hipotensión ortostática en la enfermedad de Parkinson es un gran problema que afecta a casi medio millón de personas, principalmente mayores de 65 años. Así pues, además de los síntomas motores en este padecimiento se asocian otros, como la de la disautonomía cardíaca.

Comentó que algunos de los factores de riesgos asociados para presentar este trastorno, son la: deshidratación, desnutrición e ingesta de alcohol, así como el uso de medicamentos dilatadores. Los problemas de la presión arterial pueden deberse a una falla de la respuesta de la inervación cardíaca. Relató que como la dopamina se disminuye en los enfermos de



Parkinson en el septum, se propicia una denervación cardíaca, que afecta al barorreflejo. Así pues, hay una disminución de los marcadores hasta en el 50% de los pacientes, se presentan menores niveles de norepinefrina y al ponerse de pie no disminuye como en los individuos sanos. Mostró una curva de la pendiente de sensibilidad barorrefleja. Este reflejo se abole en pacientes con disautonomía cardíaca, dijo que en pacientes con Parkinson se puede presentar la disautonomía antes de que se inicien los síntomas motores, aún más, puede ser que la enfermedad cardíaca y la cerebral vayan de manera independientes, aunque esta interrelación está actualmente en investigación.

Destacó que puede haber dos tipos de denervación que causa la disautonomía, la cardíaca y la extra cardíaca, que principalmente es la denervación renal.

Para diagnosticar la disautonomía, se pasa de una situación de reposo a 5 minutos de ejercicios para comprobar el ortostatismo. En estas condiciones los controles modifican la presión arterial del sujeto, no así en los pacientes que presentan la disautonomía cardíaca. Adicionalmente se realizan otras pruebas, existe un protocolo para medir la función autónoma cardiovascular. Como ejemplo presentó lo que hacen en el grupo del Dr. Estañol, que mide la variabilidad de la frecuencia cardíaca y encuentran que los pacientes con Parkinson presentan una disminución de la variabilidad. Adicionalmente en la maniobra de Valsalva la frecuencia no logra aumentar para compensar la baja de irrigación, cosa que también pasa por inclinación. Desde el punto de vista clínico se puede usar el PET para ver la denervación cardíaca.

El Dr. Márquez señaló que cuando se acuesta a un paciente con Parkinson tiene hipertensión moderada (150/90) y que en muchas ocasiones pasa asintomática, a menos que ya se haya hecho el diagnóstico de Parkinson. En contraste, en los sujetos sanos la presión es baja durante la noche. Los pacientes con este padecimiento presentan hipotensión ortostática durante día y si baja la presión sistólica 20 mmHg, o la diastólica 10 mmHg o más, pueden llegar a desmayarse o presentar: mareo, visión borrosa, palpitaciones, disnea, náusea y falta de concentración.

Para terminar presentó el tratamiento que se hace a los pacientes con disautonomía cardíaca, que consiste en recomendar algunas medidas generales, como: el no realizar cambios de posición bruscos, no estar de pie, incrementar el consumo de agua y sal, para compensar la deshidratación que presenta el paciente con Parkinson. Asimismo comentó sobre algunos medicamentos como la fludrocortisona y la mididrina (aunque este medicamento no está disponible en México). En EUA se recomienda la droxidopa, que se administra por vía oral y es un vasopresor; así como la atomoxetina, que se desarrolló para el déficit de atención, ya que aumenta la norepinefrina y facilita la falla autonómica.

***Nuevos tratamientos en la enfermedad de Parkinson.*** Coordinadora: Dra. Mayela Rodríguez Violantes.

Al iniciar la Dra. Rodríguez comentó que hasta el momento no se han podido dilucidar completamente los mecanismos que desatan la enfermedad de Parkinson, aún después de 200 años de su descripción inicial. Resaltó que el Parkinson no sólo se trata de síntomas



motores, sino que los síntomas no-motores pueden ser los más importantes. Por ello, hay que ver la enfermedad de manera integral.

Comentó que es una disfunción que involucra muchos neurotransmisores, además de la dopamina, que empieza hasta 20 años antes de que se detecten los síntomas. Así pues, síntomas como trastornos del sueño, mal funcionamiento cardíaco o depresión, pueden ser los primeros en los que se manifieste el Parkinson. Por ello dijo que sólo se ve la punta del iceberg, por lo que hay que investigar la génesis de la enfermedad para hacer algo antes de que aparecen los síntomas motores, que ahora son los únicos que atacan los medicamentos.

En cuanto al tratamiento comentó que la L-DOPA es la piedra angular y que aunque la estimulación cerebral profunda aparece en los años ochentas, no se usa cotidianamente, como comentará el Dr. Arellano. Relató que cuando la enfermedad está avanzada llega un momento en que no se sabe qué hacer con los pacientes, pero que hay dos nuevos medicamentos que pueden representar una mejora sustancial en el tratamiento. Uno de estos tratamientos es la perfusión subcutánea de apomorfina, que en México empieza a usarse (aunque se usa desde hace 25 años en otros países); el otro medicamento es la levodopa, que se suministra vía subcutánea y así se logra una concentración adecuada. Adicionalmente se puede aplicar el gel intestinal de levodopa, pero para ello se requiere una maniobra invasiva, que se realiza en pacientes despiertos. Con este tratamiento se logra disminuir la terapia tradicional hasta en un 75%, además de que se tienen menos fluctuaciones y dura más tiempo. Además de tener la ventaja adicional de que mejoran los síntomas motores y no motores. Por ello se logra una sobresaliente calidad de vida para el paciente y para sus cuidadores. Comentó que el problema definitivo del uso de la levodopa es el costo y que este tratamiento llegará pronto a México.

Comentó que una de las necesidades terapéuticas es la neuroprotección, de modo que se pueda prevenir el deterioro y lograr así una verdadera modificación de la enfermedad. Para ello es necesario tener marcadores tempranos del deterioro neuronal haciendo estudios de los distintos síntomas, motores y no motores. También es importante estudiar los neurotransmisores más allá de la dopamina, pues se ha reportado que en el Parkinson hay deficiencias en la producción de otros neurotransmisores, como el glutámico y la adenosina. Recomendo hacer estudios sobre la serotonina, pues hay algunos pacientes parkinsonianos que desarrollan demencia.

Para terminar la Dra. Ramírez recalcó que hay que cambiar la forma de hacer el diagnóstico de Parkinson para tener la posibilidad de evitar el deterioro neurológico de los pacientes.

***De la lesión a la cirugía funcional en la enfermedad de Parkinson.*** Dr. Alfonso Arellano Reynoso.

El Dr. Arellano comentó que el Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, con 29 casos por 100,000 habitantes y que muchos de estos pacientes son candidatos para la cirugía. Describió que la enfermedad se puede manifestar con síntomas en *off* y en *on*, según las disfunciones motoras.



Por otra parte reseñó que desde principios del siglo XX se propuso la cirugía radical de resección de corteza motora como una alternativa para el tratamiento del Parkinson. Así los tipos de cirugía que se practicaban con ese enfoque son:

- 1955. Talamotomía
- 1956. Palidectomía
- 1969. Se llevaron a cabo 37,000 procedimientos ablativos anuales.

En cuanto a la estimulación cerebral profunda, se inició en 1987 y en 1990 la estimulación del núcleo sub talámico(NST). En estos procedimientos, para realizar la destrucción selectiva del tejido. Es necesario determinar la actividad eléctrica del área afectada con precisión, mediante una técnica estereotáctica, para que posteriormente el tejido de esa área se caliente a 80 grados, eliminando el tejido de manera permanente; colocando en esa área el marcapasos que puede estimular o inhibir los circuitos neuronales. Un gran avance para realizar el procedimiento de estimulación profunda fue la posibilidad de realizar una imagen del área mediante resonancia magnética de 3 teclas (IRM 3T), ya que se definen perfectamente las estructuras.

En cuanto al procedimiento de estereotaxia, señaló que se puede realizar con un marco de referencia con menos de 1 mm. de error y que es mínimamente invasivo, si se usa alta tecnología para aplicar electrodos simultáneos, ubicando estructuras muy pequeñas. Así pues, se lleva a cabo un micro registro del NST para identificar el registro específico de la sustancia nigra.

Se corrobora la mejoría del paciente por estimulación eléctrica desde el quirófano, pero comentó que de manera colateral este procedimiento puede tener efectos en el comportamiento del paciente por afectación del sistema límbico. Se ha hecho una caracterización muy detallada del NST, lo que permite realizar procedimientos quirúrgicos con mayor precisión.

Mostró videos de cómo se obtienen mejores resultado en la cirugía por ablación o por estimulación profunda, y comentó que se espera que la estimulación del NST, tenga un impacto muy positivo en el manejo quirúrgico de los pacientes, pero por ahora se ve limitado por el costo del estimulador.

Señaló que mediante la cirugía se mejora la rigidez, el temblor, la bradicinesia y la marcha. Con la ventaja de que a largo plazo el comportamiento es similar, ya que son efectos sostenidos, pero que puede haber otros causados por la postura a largo plazo. También comentó que la ablación todavía tiene su lugar en el tratamiento quirúrgico, cuando no se tiene acceso a la terapia de estimulación, pero que la mejoría es transitoria y se pueden presentar afectos adversos.

Para terminar el Dr. Arellano dijo que ya que conocemos más de la enfermedad de Parkinson y sobre la estructura del NST, se pueden llevar a cabo más intervenciones a través de la estimulación cerebral profunda. Comentó que hay otras enfermedades neurodegenerativas que se tratan con esta estimulación. Resaltó que es importante el desarrollo de nuevos sistemas de estimulación, aprovechando que cada vez hay más información de cómo funciona el cerebro.



## **Discusión y conclusiones.**

La Dra. Corona comentó que es muy importante el estudio del Parkinson, ya que se trata de la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, después de la demencia. En Europa existe un millón. Comentó que hay muchas preguntas abiertas como por ejemplo ¿cómo mejorar la memoria de los pacientes? ¿qué regiones es importante estimular para lograr mejores efectos?

Señaló que la estimulación cerebral tiene potencialidad en otros padecimientos, como puede ser la estimulación del hipotálamo en pacientes obesos y que inclusive se piensa que se puede aplicar para tratar el Alzheimer pues los pacientes a los que se realizó la estimulación, mejoraron su memoria.

Se le cuestionó al Dr. Rellano sobre lo que se hace en el INNN en cuanto a la estimulación cerebral profunda, a lo que contestó que se cuenta con equipo para hacer la estimulación y se otorga mediante algunos convenios, lo que permite atender entre 10 y 15 pacientes al año, pero que algunos pacientes consiguen sus propios estimuladores y que se está tratando que este procedimiento se acepte por parte el Seguro Popular.

Otra pregunta fue para el Dr. Campos, con referencia a ¿cómo se puede demostrar que las células totipotenciales transplantadas a los primates permanecían después del trasplante?. El Doctor contestó que las células transplantadas son de origen humano y que se identifican mediante marcadores específicos de las células humanas, además de que expresan la proteína verde fluorescente. Sin embargo, recalcó que todavía no se hace la identificación pues se trata de mantener a los primates vivos para estudiar su evolución antes de hacer la citología; comentó también que las células transplantadas se podrían estudiar mediante el PET.

Ante una pregunta que el Dr. Mansilla le hizo a la Dra. Ramírez sobre el desarrollo de náuseas terribles en los pacientes a los que se les administra la apomorfina, la Doctora comentó que se tiene que medicar al paciente antes de iniciar el tratamiento para que pueda soportar las náuseas asociadas.

Para terminar el Dr. Graue agradeció a la Dra. Corona y a los ponentes por la interesante sesión y dio la bienvenida al Dr. Jakez a la ANMM.

**\*El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**