

NEUROLETTERS



La importancia de los síntomas clínicos en la enfermedad de Parkinson. Clasificación MNCD.

Diego Santos García, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Diego Santos-García^{1*}, Francisco Escamilla-Sevilla², Eric Freire-Alvarez³, Juan C. Martínez Castrillo⁴, Álvaro Sánchez Ferro⁵.

¹Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, CHUAC (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), INIBIC (Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña), A Coruña.

²Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS), Granada.

³Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Elche, Imed Hospital, Elche, Alicante.

⁴Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

⁵Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la enfermedad de Alzheimer, estimándose que puede haber al menos 150.000 pacientes en España (1). Actualmente el diagnóstico se realiza utilizando criterios clínicos (2,3), no hay tratamiento curativo y el manejo de la misma es sintomático mediante fármacos o terapias que ayudan a mejorar los síntomas tanto motores como no motores ocasionados por la enfermedad (4,5). Un aspecto capital es que existe una gran variabilidad en cuanto a la expresión clínica de la enfermedad hasta el punto de que algunos expertos consideran la EP más bien un síndrome (6). En este sentido, se han propuesto recientemente nuevas formas de clasificar la enfermedad o el riesgo de susceptibilidad de padecerla que puedan ser potencialmente más prácticas desde el punto de vista terapéutico (7,8). El propósito es aplicar una clasificación biológica de la enfermedad que defina en cada caso si existe entre otros aspectos mutación genética, neurodegeneración, neuroinflamación y agregación proteica. Sin duda, el poder conocer esta información en cada paciente permitiría el poder aplicar una medicina más personalizada basada en un conocimiento más aproximado de los mecanismos etiopatogénicos más implicados en ese caso particular. Ejemplos de la importancia de este punto son la participación de pacientes con EP en ensayos clínicos en relación a la presencia o no de una mutación concreta (9), cuestionar una indicación terapéutica concreta en la práctica clínica ante la presencia de una mutación (10), o la participación de pacientes en ensayos clínicos tratados con anticuerpos monoclonales contra la alfa-sinucleína que no presentaban agregados proteicos en líquido cefalorraquídeo (11). En este contexto, será fundamental disponer de biomarcadores que confirmen la presencia de una alfa-sinucleinopatía e incluso ayuden a monitorizar la progresión patológica de la misma (12,13). Sin embargo y siendo importante el aspecto biológico, no lo es menos y por diferentes motivos el clínico, que es algo que no se contempla en las nuevas clasificaciones. Primero, porque los síntomas, motores y no motores, son los que impactan en la autonomía y calidad de vida y se antoja necesario conocer en cada momento cual es y

cómo es de limitante la sintomatología del paciente. Segundo, porque en una enfermedad neurodegenerativa como la EP es prioritario observar cómo cambian los síntomas y aparecen nuevas complicaciones dado el gran arsenal de tratamientos disponibles además de los dopaminérgicos. Tercero, porque incluso pacientes que se puedan clasificar en un mismo grupo atendiendo a las nuevas clasificaciones de la EP pueden tener síntomas y un pronóstico diferente. Cuarto, porque si se demuestra que algunas terapias modificadoras de la enfermedad funcionan en su cometido en base a determinados biomarcadores, será fundamental correlacionar los hallazgos con los cambios clínicos. Finalmente, y relacionado con el punto anterior, es muy probable que estas terapias, en un escenario realista, no van a permitir curar o frenar completamente la EP a medio plazo al menos, por lo que seguirá siendo muy importante monitorizar la progresión de síntomas y tratar sintomáticamente a los pacientes en base a esto.

Por todo lo anterior, se puede considerar que los síntomas clínicos, motores y no motores, deberían ser incluidos en una clasificación de la EP e integrados con aspectos biológicos, con el fin de clarificar las mejores opciones de un tratamiento más personalizado para cada paciente. En este contexto, una nueva clasificación de la EP llamada MNCD ha sido propuesta por parte de neurólogos expertos en EP de España (14). Esta clasificación se basa en 4 ejes capitales (M, Motor; N, No motor; C, Cognición; D, dependencia) y contempla un estadiaje que va de 1 (presencia de síntomas motores y no motores leves no limitantes con ausencia de deterioro cognitivo y plena autonomía para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria) hasta 5 (demencia con dependencia para actividades básicas de la vida diaria). Además, la clasificación MNCD permite calcular un *score* que sería el sumatorio de los 4 ejes, que iría desde 0 (la mejor situación clínica posible) hasta 12 (la peor situación clínica posible). Su uso es sencillo y su definición se ha fundamentado en la clasificación TMN utilizada en Oncología y la escala NIHSS utilizada en el ictus (14). En la página web del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento puede ser consultada, figurando unas instrucciones sencillas

de cómo aplicarla (clasificación MNCD). La aplicación de la clasificación MNCD en 439 pacientes con EP de la cohorte española COPPADIS demostró en un análisis transversal la relación entre el estadiaje y una peor calidad de vida así como correlaciones con el *score*, observándose que a mayor *score* peor calidad de vida y más severidad de enfermedad (15). En una posterior publicación, también se observó relación entre el estadiaje y el *score* y el grado de sobrecarga del cuidador del paciente con EP (16). En un análisis reciente realizado en pacientes tratados con levodopa/carbidopa/entacapona se observó que la clasificación puede ser incluso útil para monitorizar la respuesta a una terapia con dispositivo (17). La clasificación MNCD ha sido propuesta como una herramienta sencilla para utilizar desde la primera visita, al diagnóstico, y que sirva para monitorizar en cada paciente la progresión de síntomas o aspectos capitales a largo plazo (fluctuaciones motoras; discinesias; temblor refractario; síntomas axiales; síntomas neuropsiquiátricos; trastornos del sueño y fatiga; síntomas disautonómicos; dolor y síntomas sensoriales; deterioro cognitivo y/o demencia; pérdida de autonomía para las actividades instrumentales y/o básicas de la vida diaria). Incluso podría ser aplicada en ensayos clínicos o estudios de cohortes que analicen los cambios evolutivos de la enfermedad a medio y/o largo plazo. En comparación con el referente más utilizado, el estadio de Hoehn & Yahr (18), la clasificación MNCD es igualmente sencilla de aplicar pero proporciona una información más completa.

En conclusión, recalamos la importancia de los síntomas clínicos en la EP y defendemos que deban ser tenidos en cuenta a la hora de plantear una clasificación nueva más basada en aspectos biológicos. Igualmente, y a la espera de poder validar su uso, animamos a los neurólogos a utilizar la clasificación MNCD en su práctica clínica diaria.

Referencias:

1. Sociedad Española de Neurología. El número de afectados por la enfermedad de Parkinson se duplicará en 20 años y se triplicará en 2050. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link238.pdf>.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181-4.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:1591-601.
4. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021; 397:2284-303.
5. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2020; 323:548-560.
6. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124:907-914.
7. Simuni T, Chahine LM, Poston K, et al. A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol* 2024; 23:178–90.
8. Höglinger GU, Adler CH, Berg D, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2024; 23:191–204.
9. Cavallieri F, Cury RG, Guimarães T, et al. Recent Advances in the Treatment of Genetic Forms of Parkinson's Disease: Hype or Hope? *Cells* 2023; 12:764.
10. Avenali M, Zangaglia R, Cuconato G, et al.; PARKNET Study Group. Are patients with GBA-Parkinson disease good candidates for deep brain stimulation? A longitudinal multicentric study on a large Italian cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023 (epub ahead of print).
11. Kalia LV. First trials test targeting of α -synuclein for Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2022; 18:703-4.
12. Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, et al.; Parkinson's Progression Markers Initiative. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2023; 22:407-17.
13. Korat Š, Bidesi NSR, Bonanno F, et al. Alpha-Synuclein PET Tracer Development-An Overview about Current Efforts. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14:847.
14. Santos D, Calopa M, Carrillo F, et al. MNCD: A New Tool for Classifying Parkinson's Disease in Daily Clinical Practice. *Diagnostics (Basel)* 2021; 12:55.

15. Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, et al.; COPPADIS Study Group. Staging Parkinson's Disease According to the MNCD (Motor/Non-motor/Cognition/Dependency) Classification Correlates with Disease Severity and Quality of Life. *J Parkinsons Dis* 2023; 13:379-402.
16. Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, et al.; COPPADIS Study Group. Staging Parkinson's disease according to the MNCD classification correlates with caregiver burden. *Brain Behav* 2023;13: e3295.
17. Santos-García D, López-Manzanares L, Muro I, et al. Use of the MNCD classification/staging in advanced Parkinson's disease patients treated with a device-aided therapy. 10th Congress of the European Academy of Neurology, Helsinki, Finland 2024 (submitted).
18. Poewe, Werner, 'Global Scales to Stage Disability in PD: The Hoehn and Yahr Scale', in Cristina Sampaio, Christopher G. Goetz, and Anette Schrag (eds), *Rating Scales in Parkinson's Disease: Clinical Practice and Research* (2012; online edn, Oxford Academic, 1 Sept. 2013).