



MÓDULO 5.

Deterioro cognitivo, aprendizaje y memoria Disfunciones neurológicas

María Cosp y Raquel García

Contenido

Enfermedad de Alzheimer	3
Mecanismos celulares	3
Factores de riesgo	7
Diagnóstico	10
Fármacos para tratar la AD	11
Bibliografía	13
Parkinson	16
Factores genéticos	18
Factores ambientales	18
Muerte neuronal	20
Diagnóstico	22
Tratamiento farmacológico	23
Tratamiento quirúrgico	26
Terapias alternativas: la musicoterapia	27
Bibliografía	28
Otras demencias	30
Demencia por cuerpos de Lewy	30
Demencia vascular	31
Demencia frontotemporal	32
Bibliografía	32
Esclerosis múltiple	34
Mecanismos fisiopatológicos	35
Factores de riesgo	36
Diagnóstico	41
Tratamientos farmacológicos	41
Bibliografía	42
Esclerosis lateral amiotrófica	43
Tratamientos farmacológicos	44



Bibliografía45

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD, de sus siglas en inglés) es una enfermedad devastadora de la que aún no se conocen de forma clara los mecanismos exactos de su desarrollo. Las formas tempranas de la enfermedad y también las más agresivas, tienen un claro componente genético hereditario pero también se presentan, y de forma más común, casos en los que no hay un patrón de herencia característico. Curiosamente en ambas formas de AD, la familiar y la no familiar, los déficits cognitivos son los mismos, lo que refleja un mecanismo fisiopatológico común. La edad se considera el principal factor de riesgo para su desarrollo, incluso para la forma familiar de la enfermedad que no suele aparecer hasta los 50 años. La forma no familiar no suele debutar hasta los 70-80 años de edad.

La primera manifestación más común en la AD es la pérdida de memoria a corto plazo. Aparecen también otros déficits cognitivos que pueden afectar a múltiples funciones como:

- Deterioro del razonamiento, en la realización de tareas complejas y falta de criterio
- Disfunción del lenguaje (dificultad para evocar palabras comunes, errores al hablar y escribir)
- Disfunción visoespacial (incapacidad para reconocer objetos y rostros comunes y orientarse en el espacio).

También pueden aparecer trastornos en la conducta frecuentemente (vagar, agitación, agresividad verbal, ideación persecutoria, euforia, alteraciones del sueño...).

Mecanismos celulares

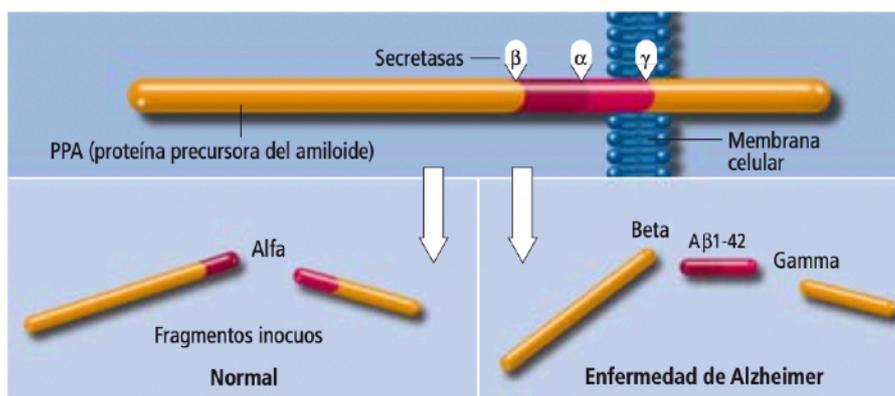
La AD es un proceso neurodegenerativo caracterizado por una serie de anomalías cerebrales que afectan de forma selectiva a regiones específicas, en particular la neocorteza, el área entorrinal, el hipocampo, el núcleo amigdalino, los núcleos basales, el tálamo anterior y varios núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo (lucio ceruleus y núcleo del rafe).

Estas lesiones tienen profundas consecuencias clínicas. Las anomalías en la corteza entorrinal, el hipocampo y otros circuitos de la corteza temporal interna se consideran factores decisivos para la pérdida de memoria. Las anomalías en las áreas de asociación se relacionan con alteraciones de los sistemas colinérgicos del prosencéfalo basal y contribuyen también a las alteraciones en la memoria y la falta de atención. Los trastornos de comportamiento y emocionales que presentan algunos pacientes podrían reflejar la afectación de la corteza límbica, el núcleo amigdalino, el tálamo y diversos sistemas monoaminérgicos del tronco del encéfalo que se proyectan al hipocampo.

Formación de agregados extracelulares de PPA (placas seniles) y ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína Tau

En el cerebro de los pacientes con AD es característico encontrar agregados de la proteína precursora del amiloide (PPA), que de forma fisiológica se encuentra insertada en la membrana externa de las células en varios tipos de tejido.

Esta proteína de forma normal, se escinde por 3 sitios específicos por la acción de unas enzimas secretasas (α , β y γ). Con la enzima secretasa α , la división da lugar a fragmentos inocuos. Sin embargo, la escisión producida por las β y γ -secretasas produce el amiloide beta. En AD, β y γ -secretasas se vuelven mucho más activas y la α -secretasa se vuelve relativamente inactiva y esto hace que la proteína se corte por los sitios β y γ mayoritariamente. El fragmento proteico resultante se transporta de forma inmediata fuera de la célula y se pliega sobre sí mismo adoptando una conformación altamente adhesiva y con tendencia a la agregación. Este transporte fuera de la célula es una característica única de esta enfermedad y que la diferencia del resto de enfermedades neurodegenerativas, que se producen intracelularmente.



Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. Investigación y Ciencia

Debido a la variabilidad del sitio de acción de las β y γ -secretasas se producen diferentes versiones del péptido, con diferente grado de toxicidad y prevalencia. El **A β 1-40** es el más común y el **A β 1-42** el más tóxico.

Las **presenilinas** (PS1 y PS2) son unas aspartil-proteasas que constituyen la subunidad reguladora de la gamma-secretasa e intervienen en el procesamiento de la APP. Las mutaciones en los genes que codifican estas presenilinas son causa frecuente de la AD de carácter autosómico dominante.

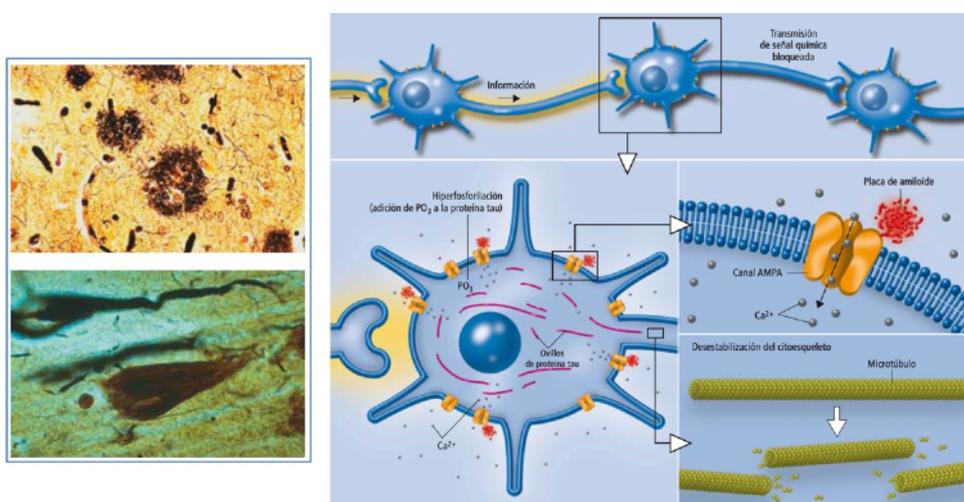
Las investigaciones han demostrado que existe una interacción tóxica entre el fragmento β -amiloide y ciertos canales iónicos de la membrana externa de las neuronas, como los canales **AMPA**. Esta interacción hace que los canales se queden abiertos produciendo la entrada anormal de iones Ca^{2+} dentro de la célula y que ésta no pueda responder a los estímulos aferentes. Las alteraciones subyacentes al desequilibrio electroquímico del Ca^{2+} son múltiples, ya que como hemos visto en muchas ocasiones, el calcio tiene un papel fundamental en las rutas de señalización que controlan procesos como la liberación de neurotransmisores, la función mitocondrial y la expresión de genes. Todo esto se traduce en alteraciones cognitivas que se relacionan con la localización de los AMPA-R, que se encuentran principalmente en el hipocampo y la corteza, regiones relacionadas con la memoria y el pensamiento.

Por otro lado, el incremento de Ca^{2+} dentro de la célula también provoca la adición de un número excesivo de grupos fosfato (**PO_3**) en la proteína **Tau**, ya que las quinasas se hiperexcitan. La proteína Tau es una proteína asociada a microtúbulos (MAP) localizada normalmente en el axón y favorece el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos, lo que permite el transporte axonal de las sustancias. Esta hiperfosforilación hace que la proteína no pueda ejercer su función de estabilización de los microtúbulos de la célula y que se acumule en forma de largas fibrillas que terminan formando ovillos.

El alcance de la modificación de la proteína Tau guarda relación directa con el grado de demencia ya que estas células son disfuncionales. Curiosamente la proteína Tau se acumula en neuronas que utilizan el neurotransmisor glutamato, mientras que las neuronas gabaérgicas se ven menos afectadas. También se ha visto que la actividad neuronal fomenta la propagación de Tau.

La pérdida de la estructura citoesquelética y la entrada masiva del Ca^{2+} hace que la célula pierda el control sobre los procesos metabólicos y muera por necrosis (liberando compuestos que generan una inflamación característica de AD) y/o apoptosis.

Además, se cree que el beta-amiloide en los depósitos amiloides cerebrales y tau en los ovillos neurofibrilares tienen propiedades autorreplicantes como **priones**. Aunque en un principio la proteína Tau se encuentra dentro de la neurona, se ha descubierto que Tau puede salir de la célula y ser captada por las células vecinas. Los priones son proteínas que se pliegan de forma patológica y que inducen a otras proteínas a plegarse de forma similar, lo que resulta en un aumento marcado de las proteínas anormales que conducen al daño celular.



Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. Investigación y Ciencia. Las placas y los ovillos son dos características anatomopatológicas de la EA. Las placas (arriba) se encuentran en el espacio extracelular y se componen de agregados de proteína beta amiloide. Los ovillos (abajo) se producen dentro de la célula a medida que la enfermedad favorece el depósito de los filamentos de la proteína tau.

La **inflamación** dirigida por las células gliales y astrocitos también parece jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad. Cuando el cerebro detecta una estructura extraña, como los ovillos neurofibrilares o las placas de amiloide, se activan los mecanismos inmunitarios de respuesta innata. Niveles elevados de citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 e interleucina 1 (IL-6 e IL-1) e interferón γ (IFN- γ), pueden suspender la fagocitosis de amiloide A β en cerebros de pacientes con EA. Por lo tanto, esta inflamación puede interferir en la eliminación eficaz de la placa por la microglia, promover la astrogliosis y la muerte neural. Tampoco se generan las señales compensatorias necesarias para resolver la respuesta inflamatoria, así la acumulación anormal de oligómeros amiloides desencadena una liberación excesiva de factores proinflamatorios, como citocinas y otros reactantes de fase aguda, desproporcionada con los componentes reguladores,

como IL-4, IL-10, inhibidores de interleucina y otros, lo que en última instancia conduce a lesiones y pérdidas neuronales y sinápticas y al deterioro cognitivo.

Disponemos de dos mecanismos para poder deshacernos de estos acúmulos de proteínas aberrantes: el sistema **ubiquitina-proteasoma y la autofagia**. En el proteasoma entran las proteínas más pequeñas y se escinden en sus aminoácidos para que éstos se puedan volver a utilizar para la síntesis de proteínas. En la autofagia las proteínas más grandes se envuelven y se destruyen por completo por la acción de los lisosomas. Otras veces, la neurona expulsa las proteínas aberrantes para que puedan ser degradadas por las células de la microglía. Este sistema de destrucción de proteínas, también es utilizado por las neuronas para modificar la fuerza de las sinapsis al actuar sobre los canales de comunicación intercelular. En el Alzheimer algo falla en este sistema de limpieza y se acumulan estas proteínas aberrantes.

El **enlentecimiento del riego sanguíneo** en el encéfalo es una de las alteraciones tempranas de la AD. Se ha demostrado que la proteína beta amiloide induce la liberación de endotelina-1 que activa los receptores de los pericitos que envuelven los vasos sanguíneos haciendo que éstos se engrosen y opriman las vénulas. Esto hace que disminuya el riego sanguíneo a la mitad y también el aporte de oxígeno a las células cerebrales. Los investigadores piensan que el freno de este proceso de forma temprana evitaría la carencia crónica de neuronas y la degeneración.

Factores de riesgo

Como ya hemos hablado en anteriores ocasiones, las enfermedades no son únicamente el resultado de la expresión de ciertos genes mutados. Es cierto, que determinados mutaciones genéticas conducen irremediamente al desarrollo de ciertas enfermedades, pero también existen polimorfismos o mutaciones que van a predisponer (y no condenar) al desarrollo de una determinada patología. Hablaremos también de factores de riesgo que no tienen nada que ver con nuestros genes y que podrán exacerbar la enfermedad o también predisponer al desarrollo de los mecanismos fisiopatológicos que conducen la enfermedad.

El **envejecimiento** favorece muchos de estos procesos y constituye una de la principales causas del crecimiento en el número de casos. Se piensa que la disminución de adenosina trifosfato (ATP) asociada con la disfunción mitocondrial que se produce con la edad podría ser un factor desencadenante, ya que las neuronas son células que necesitan mucha energía y sin este ATP son incapaces de

restablecer su equilibrio y defenderse de los péptidos neurotóxicos. Los datos apuntan a una fuerte implicación de la ATP sintasa de la cadena respiratoria en dicha disfunción mitocondrial.

La mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer son esporádicos, con un inicio tardío (≥ 65 años) y una etiología poco clara y sólo alrededor del 5 al 15% de los casos son familiares. Se conocen cinco factores principales de **riesgo genético** en la AD:

- 1) Mutaciones del **gen APP** en el cromosoma 21. Esto hace que las personas con síndrome de Down, que presentan una trisomía de este cromosoma, fabriquen más proteína amiloide y acumulen más fragmentos neurotóxicos. Hacia los 40 años, todas las personas con síndrome de Down ya empiezan a desarrollar en su cerebro las alteraciones y lesiones celulares que hemos descrito.
- 2) Mutaciones en el **gen presenilina 1** en el cromosoma 14
- 3) Mutaciones en el **gen de presenilina 2** en el cromosoma 1
- 4) Alelos **ApoE** situados en el brazo largo proximal del cromosoma 19
- 5) Mutación o polimorfismo del gen que codifica para la **α -2-macroglobulina** en el cromosoma 12.

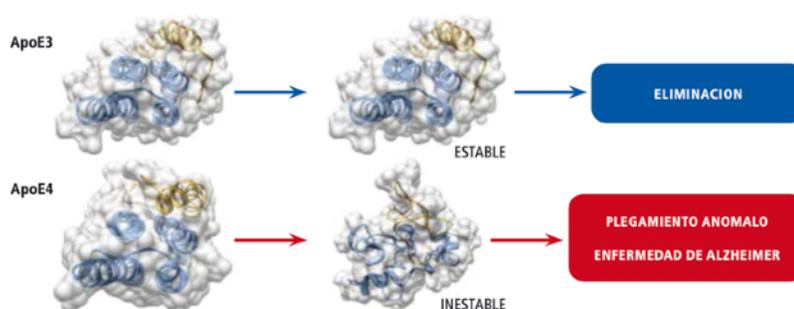
Recientemente también se ha descubierto la implicación del gen BIN1, perteneciente al ADN de la microglía. Su mutación produce alteraciones en la fagocitosis de proteínas aberrantes.

Cualquiera de las 3 primeras mutaciones se asocia con la forma familiar de la enfermedad de inicio precoz entre los 30 y 70 años (formas autosómicas dominantes). En cambio, los alelos apoE específicos o las alteraciones de la α -2-macroglobulina predisponen a la forma esporádica de inicio precoz y aún más a la enfermedad familiar de inicio tardío.

El 80% de los casos de AD están relacionados con variaciones en el gen que expresa la apolipoproteína de tipo E (**ApoE**). ApoE en condiciones fisiológicas participa en la homeostasis lipídica favoreciendo el flujo del colesterol a las neuronas a través de las lipoproteínas, aportando un efecto neuroprotector. También aportan función antiinflamatoria de la microglía y permiten la reparación de tejidos tras la lesión.

ApoE se expresa en forma de tres variantes que difieren por la modificación de un aminoácido: ApoE2, ApoE3 y ApoE4; la variante ApoE3 es la más común pero la ApoE4 está fuertemente vinculada a la AD y al infarto cerebral. La isoforma APOE4 da lugar a lipoproteínas de menor tamaño y con menor capacidad de

neuroprotectora y antiinflamatoria conduciendo a la inflamación glial permanente. También se piensa que los individuos con la variedad ApoE3 pueden llevar a cabo la eliminación del péptido beta amiloide, pero ApoE4 cuando entra en contacto con el péptido beta amiloide se unen a él y pierde su estructura funcional, lo que impediría la correcta eliminación del péptido (que también sufre una modificación estructural) dando lugar a la acumulación del péptido con plegamiento anómalo en el cerebro y al desarrollo de la enfermedad.



Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. Especial Alzheimer, Mente y Cerebro

La **inflamación**, tanto crónica como aguda, juega también un papel en la progresión del deterioro cognitivo. Los pacientes con AD con incrementos en suero del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) presentan un mayor incremento del deterioro cognitivo en comparación con aquellos que no presentan niveles elevados de la citoquina. Los indicios apuntan a la utilización de esta citoquina como diana terapéutica.

Los **gérmenes** también podrían estar implicados en la aparición de la AD. Se ha encontrado en el cerebro de pacientes con AD más ADN y ARN vírico que el encontrado en personas sanas. Una gran parte de este material genético pertenece al virus del herpes humano 6A y la mayor cantidad de éste se correlaciona con los síntomas clínicos más graves.

El mecanismo exacto por el que los gérmenes podrían contribuir a la enfermedad está todavía por esclarecerse y todavía hay muchos científicos escépticos al respecto. Es muy probable que los virus no actúen como desencadenantes directos si no más bien como coadyuvantes de un trastorno multifactorial, como es el Alzheimer. Se ha identificado un microARN (una molécula pequeña de ARN que contribuye a silenciar determinados genes) que es reprimido por el VHH 6A. La ausencia de este microARN en modelos animales producía en el cerebro una mayor cantidad de placas amiloides. Otros estudios han demostrado que los

fragmentos de amiloide beta se fijan a los virus de forma que los atrapan para proteger al cerebro de los invasores. Sin embargo, este mecanismo de protección se vuelve a su vez en contra del cerebro cuando se excede el acúmulo de estas proteínas.

En relación con esto y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas contra la AD, otros estudios han demostrado que las sustancias antivíricas pueden proteger contra la demencia senil. Sólo el 6% de los pacientes de más de 50 años que habían recibido antivirales desarrollaron demencia al cabo de 10 años, mientras que un 30% de los pacientes no tratados sí que fueron diagnosticados de la patología.

Diagnóstico

Muchas veces resulta complicado diferenciar el Alzheimer de otras demencias. A pesar de llevar a cabo una cuidadosa anamnesis y pruebas de laboratorio y diagnóstico por imágenes, sólo se puede tener un diagnóstico definitivo mediante la evaluación histológica del tejido cerebral.

Veinte años antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad ya empiezan a producirse alteraciones en el cerebro. Así por ejemplo, la agregación del β -amiloide ocurre entre 5 y 20 años antes de que se diagnostique la enfermedad, la acumulación de la proteína tau entre 1 y 5 años antes y la disminución del volumen del cerebro entre 1 y 3 años antes. Descubrir estadios tempranos permitiría que aumentara el potencial terapéutico que evitara el declive psíquico.

Combinar pruebas psicológicas con el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la exploración cerebral por tomografía por emisión de positrones (PET, de sus siglas en inglés) parece el método más fiable, sin embargo son procedimientos invasivos y caros y sus valores no están normalizados, por lo que no se incluyen en las guías de práctica clínica.

Los científicos intentan buscar otros biomarcadores que ayudaran al diagnóstico temprano como la exploración ocular, el análisis de sangre o el examen de las células inmunitarias. Pero ninguno ha llegado a ponerse en práctica. Así por ejemplo, los cambios en el parénquima cerebral suelen ir acompañados de cambios en sangre periférica de los niveles de las proteínas inflamatorias implicadas en la fisiopatología. Si bien la literatura presenta estudios

contradictorios, se están realizando esfuerzos para la detección de citocinas en sangre periférica y la asociación de sus niveles con la progresión de la AD.

Biomarcadores de diagnóstico temprano	Biomarcadores de degeneración neuronal posterior
Bajo nivel de beta-amiloide en LCR	Concentraciones elevadas de Tau en el LCR
Depósitos de beta-amiloide en el cerebro detectadas por PET (se utiliza un marcador radioactivo que se une específicamente a la proteína)	Disminución del metabolismo cerebral en la corteza temporoparietal medido mediante PET con desoxiglucosa marcada con fluor radiactivo
	Atrofia local en los lóbulos temporales mediales, basales y laterales y la corteza parietal medial, detectado mediante resonancia

Fármacos para tratar la AD

Estudios de hace décadas de los patrones de degeneración en la AD identificaron una disminución sustancial de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. Esta pérdida implica una disminución de la presencia del neurotransmisor acetilcolina (Ach), un neurotransmisor clave para la regulación de la atención, el primer paso para que se produzca el aprendizaje y la memoria. En base a estos mecanismos fisiopatológicos se obtuvieron los primeros fármacos para el tratamiento de la AD: los **inhibidores de la acetilcolinesterasa** (donepecilo, rivastigmina, galantamina), que al inhibir a dicha enzima prolongan la presencia de la Ach en la hendidura sináptica.

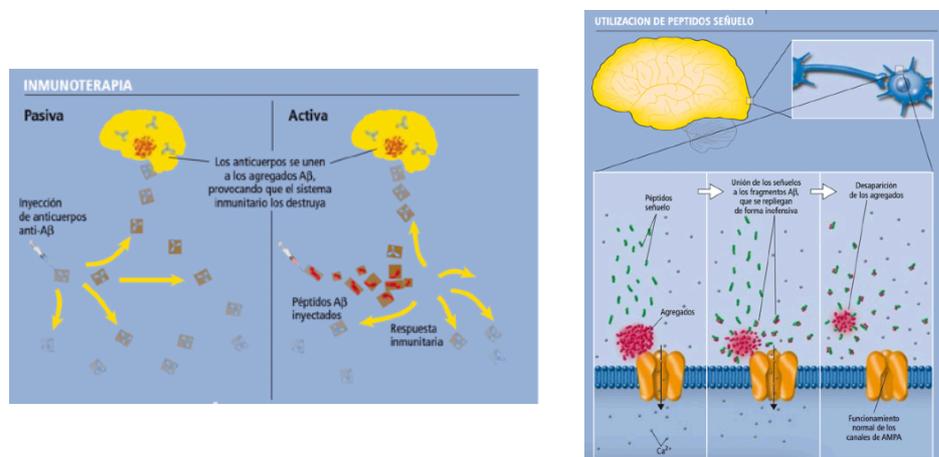
Por desgracia, los ensayos clínicos muestran que las mejorías en la memoria producidas por estos fármacos son pequeñas y transitorias. Además los efectos secundarios pueden resultar muy molestos.

La memantina, un **antagonista del receptor de NMDA**, parece mejorar la función cognitiva y la capacidad funcional de los pacientes con AD de grado moderado a grave.

Los ensayos clínicos con fármacos en investigación dirigidos a la eliminación del péptido beta-amiloide no han tenido éxito, aunque algunos estudios están en curso. Como se supone que la hiperproducción del fragmento A β 1-42 es el principal desencadenante de la enfermedad, las dos estrategias emergentes para el tratamiento de la AD se centran en su eliminación mediante la inmunoterapia y el uso de péptidos señuelo.

Con la inmunoterapia pasiva, el paciente recibe inyecciones de anticuerpos anti-A β purificados, mientras que en la activa, el cuerpo genera su propia respuesta inmunitaria tras la inyección de péptidos A β con plegamiento anómalo.

Los péptidos señuelo se unen con elevada especificidad a los fragmentos A β de plegamiento anómalo. La estabilidad de esta unión hace que el péptido abandone su conformación tóxica. Sin agregados tóxicos, la membrana vuelve otra vez a regular adecuadamente el flujo de iones calcio.



Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. Especial Alzheimer, Mente y Cerebro

Sin embargo, son muchos los grupos de investigación que consideran que centrarse únicamente en la eliminación de los péptidos beta-amiloide es un error. Los investigadores consideran que estas estrategias se han impuesto en cierto modo por el uso de modelos animales con las modificaciones genéticas de la variante hereditaria de la enfermedad, en la que se producen cantidades enormes del beta-amiloide. Consideran además, que el problema en la variante esporádica no es la hiperproducción del beta-amiloide si no su menor transporte fuera del cerebro. Según esta hipótesis la AD sería en primer lugar un problema vascular en el que los desechos moleculares de los tejidos no podrían eliminarse a través de las venas. La disfunción vascular también haría que los tejidos no recibieran los nutrientes y el oxígeno. Todo esto haría que las neuronas murieran, el amiloide insoluble se acumulara y el cerebro sufriera daños irreversibles. De hecho, la utilización del hipérico (*Hypericum perforatum*) estimula una proteína transportadora de la BHE que expulsa los precursores de la placas por el torrente circulatorio mejorando algunos síntomas y estabilizando a los pacientes en las fases tempranas.

La idea de que la inflamación podría hallarse implicada no resulta novedosa. Se sabe que el amiloide beta acumulado activa las defensas inmunitarias innatas, sobre todo las células de la microglía. Esto hace que las células sinteticen menos BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro, por sus siglas en inglés), un factor de crecimiento necesario para la construcción de la memoria. De hecho, la administración a largo plazo de **pioglitazona**, un medicamento utilizado para la diabetes, reduce a la mitad el riesgo de demencia al frenar los primeros pasos de la reacción inflamatoria. Además este fármaco protege a las mitocondrias, y ya hemos comentado que los problemas de aporte energético al cerebro pueden ser una de las causas de la AD asociadas con la edad.

Bibliografía

Alzheimer. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 18, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/temas/alzheimer-518>

Anticiparse al alzhéimer. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 18, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/temas/alzheimer-518/anticiparse-al-alzhimer-495>

Aoyagi, A., Condello, C., Stöhr, J., Yue, W., Rivera, B. M., Lee, J. C., Woerman, A. L., Halliday, G., van Duinen, S., Ingelsson, M., Lannfelt, L., Graff, C., Bird, T. D., Keene, C. D., Seeley, W. W., DeGrado, W. F., & Prusiner, S. B. (2019). A β and tau prion-like activities decline with longevity in the Alzheimer's disease human brain. *Science Translational Medicine*, *11*(490), eaat8462. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8462>

Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 18, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/temas/alzheimer-518/bases-moleculares-de-la-enfermedad-de-alzheimer-4144>

Brunton. (2006). Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.

Cadonic, C., Sabbir, M. G., & Albeni, B. C. (2016). Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, *53*(9), 6078–6090. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9515-5>

Chakrabarty, P., Li, A., Ladd, T. B., Strickland, M. R., Koller, E. J., Burgess, J. D., Funk, C. C., Cruz, P. E., Allen, M., Yaroshenko, M., Wang, X., Younkin, C., Reddy, J., Lohrer, B., Mehrke, L., Moore, B. D., Liu, X., Ceballos-Diaz, C., Rosario, A. M., ... Golde, T. E. (2018). TLR5 decoy receptor as a novel anti-amyloid therapeutic for Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Medicine*, *215*(9), 2247–2264. <https://doi.org/10.1084/jem.20180484>

Decourt, B., Lahiri, D. K., & Sabbagh, M. N. (2017). Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, *14*(4), 412–425. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160930110551>

Ebanks, B., Ingram, T. L., & Chakrabarti, L. (2020). ATP synthase and Alzheimer's disease: Putting a spin on the mitochondrial hypothesis. *Aging*, *12*(16), 16647–16662. <https://doi.org/10.18632/aging.103867>

Eimer, W. A., Vijaya Kumar, D. K., Navalpur Shanmugam, N. K., Rodriguez, A. S., Mitchell, T., Washicosky, K. J., György, B., Breakefield, X. O., Tanzi, R. E., & Moir, R. D. (2018). Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron*, *99*(1), 56-63.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>

Enfermedad de Alzheimer—Trastornos neurológicos. (n.d.). Manual MSD versión para profesionales. Retrieved August 17, 2021, from <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neurologicos/delirio-y-demencia/enfermedad-de-alzheimer>

Ezzat, K., Pernemalm, M., Pålsson, S., Roberts, T. C., Järver, P., Dondalska, A., Bestas, B., Sobkowiak, M. J., Levänen, B., Sköld, M., Thompson, E. A., Saher, O., Kari, O. K., Lajunen, T., Sverremark Ekström, E., Nilsson, C., Ishchenko, Y., Malm, T., Wood, M. J. A., ... El Andaloussi, S. (2019). The viral protein corona directs viral pathogenesis and amyloid aggregation. *Nature Communications*, *10*(1), 2331. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10192-2>

Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S., Culliford, D., & Perry, V. H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, *73*(10), 768–774. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95>

Mangold, C. A., & Szpara, M. L. (2019a). Persistent Infection with Herpes Simplex Virus 1 and Alzheimer's Disease-A Call to Study How Variability in Both Virus and Host may Impact Disease. *Viruses*, *11*(10), E966. <https://doi.org/10.3390/v11100966>

Mangold, C. A., & Szpara, M. L. (2019b). Persistent Infection with Herpes Simplex Virus 1 and Alzheimer's Disease-A Call to Study How Variability in Both Virus and Host may Impact Disease. *Viruses*, *11*(10), E966. <https://doi.org/10.3390/v11100966>

Nortley, R., Korte, N., Izquierdo, P., Hirunpattarasilp, C., Mishra, A., Jaunmuktane, Z., Kyrargyri, V., Pfeiffer, T., Khennouf, L., Madry, C., Gong, H., Richard-Loendt, A., Huang, W., Saito, T., Saido, T. C., Brandner, S., Sethi, H., & Attwell, D. (2019). Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes. *Science (New York, N.Y.)*, *365*(6450), eaav9518. <https://doi.org/10.1126/science.aav9518>

Nott, A., Holtman, I. R., Coufal, N. G., Schlachetzki, J. C. M., Yu, M., Hu, R., Han, C. Z., Pena, M., Xiao, J., Wu, Y., Keulen, Z., Pasillas, M. P., O'Connor, C., Nickl, C. K., Schafer, S. T., Shen, Z., Rissman, R. A., Brewer, J. B., Gosselin, D., ... Glass, C. K. (2019). Brain cell type-specific enhancer-promoter interactome maps and disease-risk association. *Science (New York, N.Y.)*, *366*(6469), 1134–1139. <https://doi.org/10.1126/science.aay0793>

Palmer, J. C., Barker, R., Kehoe, P. G., & Love, S. (2012). Endothelin-1 is elevated in Alzheimer's disease and upregulated by amyloid- β . *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *29*(4), 853–861. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111760>

Proteína amiloidea y enfermedad de Alzheimer. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 18, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/temas/alzheimer-518/protena-amiloidea-y-enfermedad-de-alzheimer-5465>

Readhead, B., Haure-Mirande, J.-V., Funk, C. C., Richards, M. A., Shannon, P., Haroutunian, V., Sano, M., Liang, W. S., Beckmann, N. D., Price, N. D., Reiman, E. M., Schadt, E. E., Ehrlich, M. E., Gandy, S., & Dudley, J. T. (2018). Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*, *99*(1), 64-82.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>

Rebeck, G. W. (2017). The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains: Thematic Review Series: ApoE and Lipid Homeostasis in Alzheimer's Disease. *Journal of Lipid Research*, *58*(8), 1493-1499. <https://doi.org/10.1194/jlr.R075408>

Stamouli, E. C., & Politis, A. M. (2016). [Pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease]. *Psychiatrike = Psychiatriki*, *27*(4), 264-275. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2016.274.264>

Torres-Acosta, N., O'Keefe, J. H., O'Keefe, E. L., Isaacson, R., & Small, G. (2020). Therapeutic Potential of TNF- α Inhibition for Alzheimer's Disease Prevention. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *78*(2), 619-626. <https://doi.org/10.3233/JAD-200711>

Tzeng, N.-S., Chung, C.-H., Lin, F.-H., Chiang, C.-P., Yeh, C.-B., Huang, S.-Y., Lu, R.-B., Chang, H.-A., Kao, Y.-C., Yeh, H.-W., Chiang, W.-S., Chou, Y.-C., Tsao, C.-H., Wu, Y.-F., & Chien, W.-C. (2018). Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections-a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *15*(2), 417-429. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x>

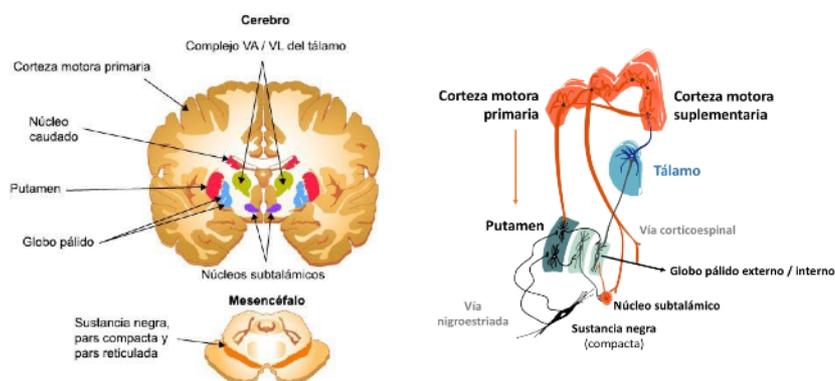
Parkinson

El Parkinson es un proceso neurodegenerativo progresivo y muy incapacitante que afecta a más del 1% de la población mayor de 65 años. Fue definida por primera vez por James Parkinson en 1817 como:



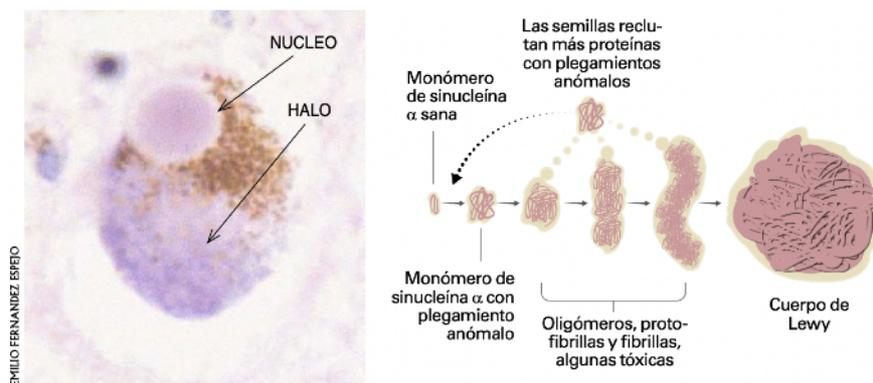
"Movimiento trémulo involuntario, con debilidad muscular, en parte sin estar en acción; afecta incluso al apoyo normal, con tendencia al encorvamiento hacia delante y la aceleración involuntaria del paso, sin merma de la integridad de los sentidos e intelecto"

La sintomatología guarda relación con la **pérdida de las neuronas dopaminérgicas** de la **sustancia nigra pars compacta** del mesencéfalo. La sustancia nigra proyecta a los ganglios basales del control motor a través de la vía nigroestriada. En este circuito la DA activa los movimientos voluntarios e inhibe la aparición de componentes involuntarios en el movimiento. Un equilibrio adecuado entre ambos produce los movimientos normales. Con la falta de DA se produce la disfunción de la vía y aparecen los trastornos motores.



Ganglios basales. Constituyen un sistema motor accesorio. Se encuentran junto al tálamo. Desde un punto de vista anatómico se dividen en caudado, putamen (núcleo estriado en su conjunto) y globo pálido. Desde un punto de vista fisiológico se relacionan con el núcleo subtalámico y la sustancia nigra, corteza y médula espina para el control motor del movimiento (voluntario e involuntario).

Junto a la pérdida de las neuronas DA de la sustancia negra, se observa la presencia de **cuerpos de Lewy** en dicha región y en otros centros mesencefálicos y la corteza cerebral. La presencia de estos cuerpos en estas regiones se asocia con una **degeneración** característica de la enfermedad de Parkinson. Los cuerpos de Lewy son depósitos formados por la acumulación de ubiquitinas, α -sinucleína y restos de neurofilamentos.



Cuerpos de Lewy. Presenta un núcleo central oscuro formado por los depósitos de ubiquitinas, α -sinucleína y restos de neurofilamentos y un halo periférico más claro.

Los signos y síntomas neurológicos asociados a la sinucleinopatía en la sustancia nigra pars compacta son:

- Temblor en reposo, rigidez, movimientos lentos (bradicinesia), hipocinesia, micrografía (escritura en letras muy pequeñas), dolor muscular, inestabilidad postural, disminución del parpadeo, expresión facial inmutable, bajo volumen del habla...

La sinucleinopatía ocurre en otras áreas del SNC, periférico y autónomo dando lugar a otros síntomas no dopaminérgicos:

- Disfunción autonómica: hipotensión ortoestática, dismotilidad del esófago (disfagia y ahogo), dismotilidad intestino grueso (estreñimiento), urgencia miccional (incontinencia), disfunción sexual; anosmia; demencia, depresión, trastornos del sueño...

En algunos pacientes estos síntomas aparecen antes que los síntomas motores y con frecuencia empeoran con el tiempo.

Curiosamente la dermatitis seborreica también es frecuente en los pacientes con Parkinson.

Factores genéticos

La mayoría de los casos de Parkinson son esporádicos, resultado de una compleja interacción entre los genes y el entorno. Sólo en el 5% de los pacientes, la enfermedad parece estar controlada casi exclusivamente por la genética.

Se han vinculado varios genes a la patogénesis de la enfermedad:

- El gen **PARK1** (cromosoma 4) que codifica para la proteína **α -sinucleína** (uno de los principales componentes de los cuerpos de Lewy en su forma patológica) que en su forma fisiológica facilita la comunicación interneuronal).
- El gen **LRRK2** que codifica la proteína **dardarina** (la mutación más prevalente tanto en los casos esporádicos como en las formas autosómicas dominantes hereditarias).
- El gen que codifica la **parkina** (cromosoma 6), una ubiquitina. La mutación de este gen hace que el complejo ubiquitina-proteosoma no sea funcional para la eliminación de proteínas anómalas o dañadas.
- Otros: DJ-1, UCHL1, PINK1

Con todo, las investigaciones todavía están lejos de comprender qué tipo de fallos derivan de estas mutaciones.

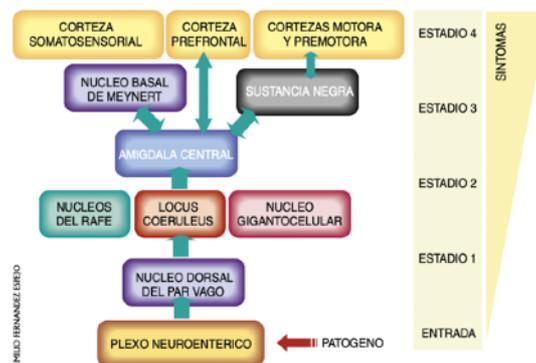
Factores ambientales

Se ha asociado el desarrollo de la enfermedad con ciertos factores ambientales como **pesticidas** o **MPTP** (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina).

La MPTP puede encontrarse como un contaminante de la heroína. En el cerebro se transforma en MPP⁺ que es **neurotóxica**. Su carácter neurotóxico radica en sus propiedades altamente oxidantes, por lo que cuando es captada por las neuronas dopaminérgicas éstas acaban muriendo. Penetra en la célula a través del transportador de dopamina (DAT) y, una vez en el citoplasma, entra en las vesículas a través del transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2) o se incorpora a las mitocondrias inhibiendo el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial

Por otro lado, tanto la MPTP como los pesticidas, son **inhibidores mitocondriales**. En la enfermedad de Parkinson se ha detectado en la sustancia nigra la disfunción del complejo I mitocondrial, por lo que se supone que dichas toxinas podrían estar actuando también a este nivel. Los radicales libres que se producen por la disfunción mitocondrial promueven la agregación de la α -sinucleína y la formación de protofibrillas, dando lugar a la formación de los C.Lewy. A su vez, las protofibrillas aumentan la formación de más radicales libres, potenciando un ciclo tóxico que terminará con la degeneración de las neuronas.

La intervención de un patógeno ambiental (**virus, bacterias**, se postula que incluso **priones**) también podría estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad.



El patógeno ambiental, con afinidad por el tejido nervioso, pondría en marcha procesos oxidativos que acabarían destruyendo centros nerviosos de forma ordenada y consecutiva, en lo que se conoce como **efecto dominó**. Accedería a través del **plexo intestinal** (también se postula que a través del bulbo olfativo) e iría lesionando progresivamente centros nerviosos conectados por fibras amielínicas (los centros conectados por fibras mielínicas no se ven afectados) pasando por el **nervio vago**, los **núcleos más cercanos al nervio vago** (núcleo del Rafe, formación reticular y *locus coeruleus*), **mesencéfalo** (amígdala, sustancia nigra, núcleo del septo y núcleo basal de Meynert) y finalmente por los **centros superiores** (corteza). Consecuentemente se produciría la aparición progresiva de los síntomas. La lesión de la sustancia nigra pondría en evidencia los síntomas de la enfermedad debido a la manifiesta disfunción motora, sin embargo, los cambios patológicos parecen iniciarse en el sistema olfativo y/o el tronco cerebral inferior, zonas no dopaminérgicas, lo que podría explicar que ciertos síntomas no dopaminérgicos antecederan al desarrollo de las dificultades motoras clásicas (pérdida del olfato, por ejemplo).

La degeneración con el desarrollo de cuerpos de Lewy puede extenderse aún más, afectando a otras zonas como la médula espinal y el sistema nervioso periférico. Es importante recalcar, que aunque la pérdida DA juega un papel central en el desarrollo de la patología, también se ven afectadas zonas no dopaminérgicas que utilizan otros neurotransmisores, con lo que ello implica (serotonina, norepinefrina y acetilcolina).

Se ha descubierto que este mecanismo de degeneración progresivo de forma ordenada también puede ocurrir de forma inversa. La α -sinucleína afectaría primero al encéfalo y luego se extendería por el sistema nervioso autónomo hasta el intestino.

Según el origen, distinguiríamos dos tipos de pacientes. Esto resulta interesante porque los pacientes en los que el proceso se origina en el intestino se podrían beneficiar de los tratamientos que actúan en la microbiota intestinal.

Muerte neuronal

En la muerte neuronal que se produce en esta enfermedad parece que los **mecanismos oxidativos** ocupan una parte central.

Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra se hallan expuestas a un entorno muy oxidante de forma fisiológica, ya que el propio metabolismo de la DA genera especies oxidantes que en condiciones normales se transforman en sustancias inocuas por la acción de las superóxido dismutasas y glutatión peroxidasas.

Sin embargo, en la enfermedad de Parkinson se encuentran aumentados los niveles de Fe II y disminuidos los niveles de glutatión, lo que impide esta "limpieza" de especies reactivas de oxígeno por el desplazamiento de las reacciones antioxidantes hacia otras que generan especies aún más fuertemente oxidantes (radicales hidroxilo y peroxinitrito). Este estrés oxidativo desmesurado produce **daño en las proteínas, lípidos y ADN**.

Por otro lado, la intensificación del estrés oxidativo da lugar al **plegamiento anormal de la α -sinucleína y parkina**. En condiciones normales la sinucleína se pliega en hélice alfa; si se altera y se pliega en hélice beta, tiende a precipitar en protofibrillas, que precipitarán a fibrillas formando el núcleo de los cuerpos de Lewy. Cuanto mayor es el número de cuerpos de Lewy, mayor es la gravedad del Parkinson. Puesto que la α -sinucleína es un transportador de DA, la pérdida funcional de esta proteína hace que se acumule DA intracelularmente, lo que

contribuye a aumentar el estrés oxidativo. Además, este estrés también altera la vía ubiquitina-proteosoma de degradación de proteínas aberrantes.

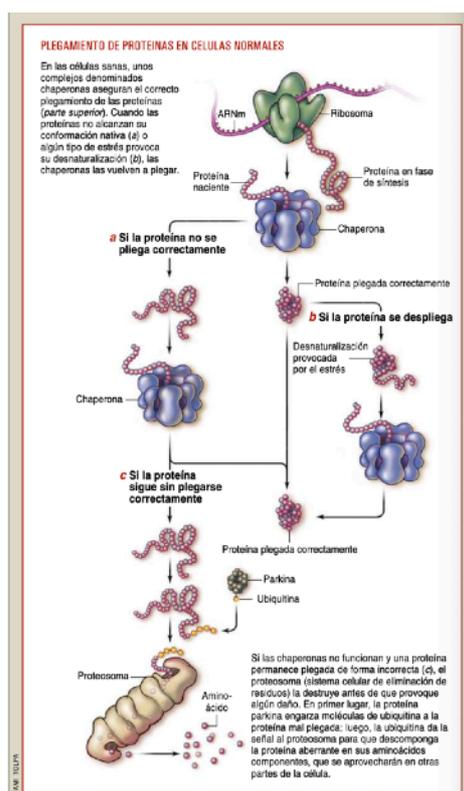
El ambiente oxidativo además desencadena otros procesos que contribuyen también a la muerte neuronal:

Por un lado, como hemos comentado antes, en la sustancia nigra se produce una **disminución de la actividad del complejo I mitocondrial** que se agrava con la producción de radicales libres. Esta disfunción también podría producir muerte neuronal.

Por otro lado, la degeneración de la sustancia nigra hace que el núcleo subtalámico del circuito de los ganglios basales se vuelva hiperactivo y libere glutamato de forma excesiva, dando lugar consecuentemente a una entrada masiva de calcio en la neuronas y muerte por **excitotoxicidad**.

Procesos inmunológicos en respuesta a todas estas alteraciones también participan en la muerte neuronal. El proceso neurodegenerativo activa los linfocitos T que inducen la activación de las células gliales y la liberación de factores inflamatorios.

Otras teorías sobre el desarrollo de muerte neuronal en la enfermedad se centran en fallos en el **sistema de plegamiento de proteínas** y en el **sistema de eliminación de residuos**.



Una vez se sintetizan las proteínas, las chaperonas dirigen su plegamiento correcto. Si el sistema de **chaperonas** falla, las proteínas mal plegadas se eliminan por el sistema **ubiquitina-proteosoma**.

En los últimos años, ha ganado aceptación la hipótesis de que el Parkinson surge cuando fracasan estos sistemas de plegamiento y eliminación de proteínas. Cuando estos sistemas no funcionan correctamente, se genera un estrés celular que va a desnaturalizar las proteínas y éstas se van a reclutar en forma de agregados. En un principio estos agregados tienen función protectora porque concentran las proteínas

aberrantes para que puedan actuar las chaperonas y el sistema ubiquitina-proteasoma; sin embargo, cuando el nivel de desnaturalización supera la capacidad de estos dos sistemas, se acumulan las proteínas de forma tóxica y se produce la muerte de la neurona. Así, los hallazgos de α -sinucleína alterada se han relacionado con la formación de cuerpos de Lewy y la inhibición del sistema ubiquitina-proteasoma.

Por razones no del todo conocidas, las chaperonas y el proteasoma no funcionan bien en los enfermos de Parkinson. Las investigaciones genéticas sugieren que las formas mutantes de α -sinucleína y parkina contribuyen a mermar el rendimiento de las chaperonas y del sistema de eliminación de proteínas.

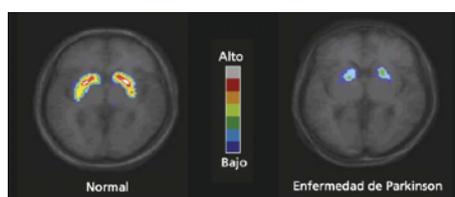
También existe una rama de científicos que sugieren que los cuerpos de Lewy acumulados podrían tener propiedades priónicas que explicarían su propagación y el desarrollo progresivo de la enfermedad.

Independientemente de cuál de los dos procesos, el estrés oxidativo o el plegamiento anómalo de las proteínas, ocupe el papel central en el desarrollo de la enfermedad (muy probablemente se produzca por una combinación de ambos), la degeneración podría atribuirse al estrés oxidativo y a la alteración de la vía ubiquitina-proteasoma, sin olvidarnos de la disfunción mitocondrial, la excitotoxicidad y la inflamación.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza principalmente mediante **evaluación clínica**, basada en los síntomas motores.

Como todas las enfermedades neurodegenerativas, resulta muy valioso detectar cuanto antes la enfermedad. Normalmente se establece el diagnóstico cuando los síntomas son evidentes y ya se ha producido la destrucción de la mitad de las neuronas de las regiones encefálicas afectadas. La **tomografía por emisión de positrones** (PET) es un método laborioso pero certero para el diagnóstico precoz. Permite medir la actividad de la L-dopa radiactiva, que refleja el estado de destrucción neuronal. Permite diagnosticar la enfermedad incluso antes de que aparezcan los síntomas.



PET en control y paciente con Parkinson. La imagen revela que la actividad dopaminérgica en el estriado es mucho menor en pacientes con Parkinson.

Lo ideal sería encontrar métodos menos costosos y laboriosos que permitieran el diagnóstico de una forma temprana pero también rápida. Existen cuestionarios sencillos que permiten al médico de familia diagnosticar un síndrome motor precoz. En algunos países la grafimetría, que habitualmente se utiliza para clasificar el temblor en reposo en estadios, también se utiliza como método de diagnóstico mediante un sistema informático y parámetros normalizados.

Por otro lado, hay signos tempranos que nos pueden alertar de una predisposición a la enfermedad. Así los pacientes con sueños violentos, que hablan en alto o que se golpean, corren riesgo de sufrir Parkinson con una probabilidad del 60%. Casi todos los afectados presentan además, al igual que los enfermos de Parkinson, un empeoramiento del olfato, constituyendo esto el primer signo de alarma. El estreñimiento puede ser también otra señal precoz de alarma ya que se han detectado cuerpos de Lewy en las neuronas que inervan el colon en pacientes estreñidos que posteriormente desarrollaban Parkinson.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento actual de la enfermedad de Parkinson puede ser farmacológico o quirúrgico, cuando el primero falla.

- **Levodopa** es la terapia farmacológica de elección para tratar los síntomas de la enfermedad. La levodopa se transforma en dopamina por descarboxilación en las células dopaminérgicas del cerebro, mejorando los síntomas motores. Cuando se administra por vía oral, la levodopa se absorbe con rapidez por el intestino delgado, por medio de un transporte activo de aminoácidos aromáticos. La entrada en el SNC a través de la BHE también es a través de un transportador activo de aminoácidos aromáticos. En ambos niveles puede ocurrir competencia entre las proteínas de la dieta.
- La administración simultánea con **carbidopa**, un inhibidor de la descarboxilasa periférica, impide la descarboxilación de la levodopa en dopamina fuera del sistema nervioso central. Esto permite reducir la dosis de levodopa y con ello la disminución de los efectos secundarios.

Desgraciadamente, la levodopa y las drogas dopaminérgicas pierden eficacia con los años y muchos enfermos desarrollan efectos secundarios indeseables, tanto a corto como a largo plazo. Algunos de los pacientes con tratamientos que aumentan los niveles de DA se tornan susceptibles a los trastornos de control

impulsivo (ludopatía, hipersexualidad, obsesión por comprar y comer...). Como la DA forma parte del sistema de recompensa del cerebro, se cree que estos trastornos se producen por un exceso del neurotransmisor en ciertas partes del cerebro.

Efectos negativos frecuentes	
A corto plazo	A largo plazo
Náuseas	Anomalías mentales (delirio, paranoia, alucinaciones visuales, conductas estereotipadas...)
Vómitos	Disfunción motora (discinesias, fluctuaciones motoras...)
Mareos	

- Como hemos comentado antes, la neurodegeneración guarda relación con un ciclo tóxico de estrés oxidativo. Si es correcta la hipótesis de que la formación de radicales libres resultante del metabolismo de la DA contribuye a la muerte neuronal, los **agonistas de los receptores de la dopamina** tienen el potencial de modificar la evolución de la enfermedad al reducir la liberación endógena de dopamina. Los agonistas dopaminérgicos también se utilizan en la práctica clínica, aunque rara vez se utilizan en monoterapia ya que suelen perder su eficacia a los pocos años. Sin embargo, los agonistas dopaminérgicos pueden ser útiles en todas las etapas de la enfermedad, inclusive como terapia adyuvante en las etapas posteriores. Los más utilizados son el **pramipexol** y **ropirinol** por vía oral (que han demostrado disminuir la muerte neuronal progresiva de la sustancia nigra); la **rotigotina**, administrada por vía transdérmica 1 vez al día; y la **apomorifina**, utilizada como terapia de rescate inyectable.

Sin embargo, los efectos secundarios que desencadenan pueden limitar su uso (ludopatía, compras excesivas, hipersexualidad, comer en exceso...).

- También se ha tratado rebajar la hiperactividad de las neuronas glutamatérgicas del núcleo subtalámico con **riluzol**, un **agente antiglutamatérgico**. El riluzol bloquea la liberación del glutamato y, con ello podría proteger a las neuronas dopaminérgicas de la excitotoxicidad.
- También se utilizan los **inhibidores de la MAO-B** (monoamino-oxidasa B, la enzima que degrada la dopamina), que prolongan la duración de la DA y el

efecto de la levodopa en el cerebro. Dos enzimas de la MAO oxidan a las monoaminas. Aunque ambas isoenzimas (MAO-A y MAO-B) se encuentran en la periferia e inactivan a las monoaminas de origen intestinal, la isoenzima MAO-B es la modalidad predominante en el cuerpo estriado y la que hace posible la mayor parte del metabolismo oxidativo de la dopamina en el cerebro. Los más utilizados son los inhibidores selectivos de la MAO-B **selegilina** y la **rasagilina**. Hay que tener en cuenta que los metabolitos de la selegilina son anfetamina y metanfetamina, que pueden causar ansiedad, insomnio y otros síntomas adversos. Sin embargo, la rasagilina no forma estos metabolitos indeseables comentados.

- ▶ Los **antagonistas de los receptores muscarínicos** también se utilizan en la práctica clínica. Estos fármacos se utilizaron con amplitud en la terapéutica de la enfermedad antes del descubrimiento de la levodopa. No se ha dilucidado por completo la base biológica de los efectos terapéuticos de los anticolinérgicos, se piensa que actúan modulando la actividad de las interneuronas estriatales colinérgicas. Los efectos adversos pueden incluir el deterioro cognitivo y la sequedad de boca, que son particularmente problemáticos para los ancianos y pueden ser el principal problema con el uso de estos fármacos. Los anticolinérgicos habitualmente utilizados incluyen **Benzotropina** y **Trihexifenidilo**. Los antihistamínicos con efectos anticolinérgicos (p. ej., difenhidramina) en ocasiones son útiles para el tratamiento del temblor.
- ▶ **Amantadina**, es un antivírico utilizado en la profilaxia y tratamiento de la influenza A pero que tiene actividad antiparkinsoniana, aunque se desconoce su mecanismo a este nivel. Al parecer el fármaco altera la liberación de DA en el núcleo estriado y también tiene propiedades anticolinérgicas. La acción más notable de la amantadina es debida a su capacidad de bloquear los receptores NMDA de glutamato, que le permite ejercer sus propiedades antidiscinéticas. Se ha utilizado como terapia inicial en los casos leves y como coadyuvante de levodopa en pacientes con fluctuaciones y discinesias vinculadas con la dosis.
- ▶ Los **inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)** inhiben la degradación de la levodopa y la dopamina y, por lo tanto, parecen ser auxiliares útiles de la levodopa. Se utilizan **entacarpona** y **tolcapona** en pacientes que han estado tomando levodopa durante mucho tiempo cuando la respuesta a la levodopa desaparece progresivamente.
- ▶ **Tratamientos neuroprotectores**: sería interesante identificar algún tratamiento que modificara la degeneración progresiva y no simplemente el control de los síntomas. Las estrategias actuales de investigación se basan en los enfoques fisiopatológicos descritos (metabolismo energético, estrés

oxidativo, elementos ambientales desencadenantes y excitotoxicidad). En este sentido resultan útiles los agonistas dopaminérgicos pramipexol y ropirinol, como hemos comentado anteriormente. Por otro lado, la creatina, la coenzima Q₁₀ y la nicotinamida, que son moléculas bioenergéticas que podrían utilizarse dada su capacidad de disminuir la disfunción mitocondrial. Algunos trabajos con coenzima Q₁₀ indican una reducción de la progresión de la enfermedad.

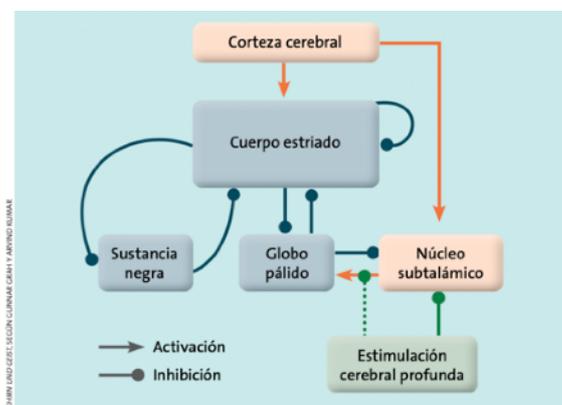
Tratamiento quirúrgico

Muchos medicamentos utilizados en la enfermedad del Parkinson resultan eficaces durante las fase iniciales de la enfermedad pero su uso continuado acarrea problemas.

A principios del siglo pasado se observó que la lesión de los ganglios basales en los enfermos de Parkinson producía una mejora notable en sus síntomas motores. Parece que la eliminación de las células que no operaban de forma correcta facilitaba el funcionamiento normal del resto del cerebro. Sin embargo, este procedimiento no estaba exento de peligro. Se podían lesionar durante el procedimiento otras zonas no implicadas en la patología dando lugar a daños graves como la alteración del habla o de las facultades cognitivas.

Afortunadamente, en los años 70 se descubrió que la estimulación eléctrica cerebral profunda (ECP) de alta frecuencia en ciertas regiones cerebrales producía los mismos beneficios que las lesiones sin producir efectos secundarios. Se implanta un electrodo en uno de los dos ganglios basales (el globo pálido o el núcleo subtalámico) y se conecta un marcapasos instalado en el tórax que descarga pulsos eléctricos. Este tratamiento es tan eficaz sobre los temblores y la rigidez que permite en algunos pacientes la disminución de la dosis de los tratamientos farmacológicos e incluso el cese de la toma de medicación.

Desgraciadamente, la estimulación profunda del cerebro no evita el progreso de la enfermedad ni alivia las alteraciones cognitivas, lingüísticas y otras alteraciones motrices. Con el agravante de que se desconoce el mecanismo de acción de este tratamiento. Sin embargo, cada vez estamos más cerca. Estudios actuales utilizan programas informáticos que modelan las oscilaciones en la actividad neuronal de ciertas regiones del cerebro en pacientes con Parkinson permiten predecir el modo en que la estimulación cerebral profunda suprime las oscilaciones patológicas.



Estimulación cerebral profunda y posible mecanismo de actuación. Si la actividad del estriado aumenta (por la destrucción de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra), se inhibe la actividad del globo pálido, una estructura que mitiga la función del núcleo subtalámico. Así, la actividad del núcleo subtalámico va a aumentar al disminuir su inhibición. Al activarse el núcleo subtalámico, éste mediante un bucle de retroalimentación activa al globo pálido y con ello su acción inhibitoria. El sistema se frena para acelerarse en seguida, produciendo unas oscilaciones cerebrales características. Esto hace que sea imposible llevar a cabo la coordinación normal del movimiento. La estimulación cerebral profunda paraliza el núcleo subtalámico y por ende, la retroalimentación de la activación del globo pálido. Se detiene las oscilaciones neuronales y los ganglios basales recuperan el control de los movimientos musculares. También existe la teoría que considera que en la enfermedad de Parkinson las células de la corteza motora y los ganglios basales, que tienden a excitarse de forma independiente, se activen juntas. La ECP interrumpiría los ritmos disfuncionales al introducir pautas de actividad neuronal irregulares en los ganglios basales.

Terapias alternativas: la musicoterapia

Cuando se expone a los pacientes con Parkinson a sonidos repetitivos y regulares antes de que inicien la marcha, éstos tienden a sincronizar sus pasos rítmicamente cuando empiezan a caminar, de forma que se vuelven más largos, seguros y rápidos. Los pacientes ganan naturalidad y recuperan la espontaneidad normal de la marcha.

El ritmo favorece que en el cerebro de las personas con Parkinson se activen redes neuronas secundarias a la red motora lesionada por el trastorno. Por lo general, cuando percibimos un estímulo auditivo, éste es procesado por las áreas auditivas, la información se transmite al tálamo y después al área motora complementaria, la cual envía las ordenes de movimiento. En personas con Parkinson, en las que los

ganglios basales están alterados, el ritmo de la música activa un circuito de compensación en el que la música activará el cerebelo que transmitirá la información al tálamo y éste al área motora complementaria, permitiendo recuperar la marcha.

Bibliografía

Bases moleculares de la enfermedad de Parkinson. Investigación y Ciencia. URL <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/bases-moleculares-de-la-enfermedad-de-parkinson-6062> (accessed 8.18.21).

El principio de los priones. Investigación y Ciencia. URL <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/el-principio-de-los-priones-15229> (accessed 8.18.21).

Enfermedad de Parkinson - Trastornos neurológicos. Manual MSD versión para profesionales. URL <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/trastornos-del-movimiento-y-cerebelosos/enfermedad-de-parkinson?query=parkinson> (accessed 8.18.21).

Enfermedad de Parkinson. Investigación y Ciencia. URL <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/enfermedad-de-parkinson-5950> (accessed 8.18.21).

Horsager, J., Andersen, K.B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T.D., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S.K., Geday, J., Otto, M., Sommerauer, M., Danielsen, E.H., Bech, E., Kraft, J., Munk, O.L., Hansen, S.D., Pavese, N., Göder, R., Brooks, D.J., Berg, D., Borghammer, P., 2020. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain* 143, 3077–3088. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>

La cara oculta de la enfermedad de Parkinson. Investigación y Ciencia. URL <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/la-cara-oculta-de-la-enfermedad-de-parkinson-1252> (accessed 8.18.21).

Modelo informático para conocer el párkinson. Investigación y Ciencia. URL <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/modelo-informtico-para-conocer-el-prkinson-11902> (accessed 8.18.21).

Nueva perspectiva para la enfermedad de Parkinson. Investigación y Ciencia. URL <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/nueva-perspectiva-para-la-enfermedad-de-parkinson-4503> (accessed 8.18.21).

Nuevas claves sobre la estimulación cerebral profunda en el párkinson. Investigación y Ciencia. URL <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/nuevas-claves-sobre-la-estimulacin-cerebral-profunda-en-el-prkinson-15043> (accessed 8.18.21).

Párkinson. Investigación y Ciencia. URL https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/utm_source=web&utm_medium=buscador&utm_campaign=Especial+P%C3%A1rkinson (accessed 8.18.21).

Ramirez, L.A.P., n.d. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica 12a Ed.

Ritmo para recuperar la marcha. Investigación y Ciencia. URL <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial/prkinson-705/ritmo-para-recuperar-la-marcha-13132> (accessed 8.18.21).

Otras demencias

La demencia se refiere a las enfermedades en las que se manifiesta un deterioro del rendimiento cognitivo cuya causa principal es la pérdida de neuronas. Por lo general suele afectar a mayores de 60 años.

Más del 60% de los pacientes con demencia presentan la enfermedad de Alzheimer. Otros tipos de este trastorno neurodegenerativo son demencia de los cuerpos de Lewy, la vascular y la frontotemporal.

Demencia por cuerpos de Lewy

Los cuerpos de Lewy se componen por la acumulación de proteínas en las neuronas, sobre todo α -sinucleína (como en la enfermedad de Parkinson). Por lo general, en condiciones fisiológicas, las proteínas se eliminan por el sistema de descomposición proteica, pero en estos pacientes este sistema se encuentra alterado, por lo que se forman cúmulos de proteínas en las neuronas. Los pacientes también presentan la acumulación de fibrillas de proteínas Tau y placas seniles (características del mal de Alzheimer). La acumulación de estas proteínas produce la muerte progresiva de las neuronas.

La demencia por cuerpos de Lewy puede confundirse con la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson, ya que la sintomatología también se asemeja a la de ambas. Uno de los criterios diagnósticos es la disminución de la atención y la concentración de forma fluctuante (**fluctuación cognitiva**). Los problemas de memoria al inicio de la enfermedad son menos notables en comparación con las personas con Alzheimer. El 80% de los pacientes sufren **alucinaciones visuales** (este suele ser el primer síntoma llamativo). Además de las alucinaciones, la mayoría de los afectados presentan síntomas típicos de la **patología parkinsoniana**.

Estos acúmulos se distribuyen por todo el cerebro, sobre todo en la corteza, las áreas subcorticales y el tronco del encéfalo. Las elevadas concentraciones en la amígdala y la corteza parahipocámpal desencadenan las características alucinaciones. El acúmulo posterior en la sustancia nigra, causa síntomas relacionados con el párkinson.

Es importante saber diferenciar entre los dos trastornos ya que el uso de ciertos medicamentos en la demencia por cuerpos de Lewy puede producir reacciones adversas graves. Así el uso de neurolépticos para tratar las alucinaciones en estos

pacientes puede producir pérdida de conocimiento, aumento de los trastornos motores y muerte prematura. Tratar las alucinaciones supone tal riesgo que en la mayoría de los casos, los pacientes aprenden a tolerar este síntoma.

El diagnóstico es principalmente clínico, aunque se pueden utilizar técnicas de neuroimagen y de muestras de LCR para consolidar el diagnóstico.

Conforme avanza la muerte neuronal resulta imposible diferenciar la demencia por cuerpos de Lewy del Alzheimer. Los problemas de memoria aumentan, las extremidades se vuelven cada vez más rígidas y la capacidad de hablar se deteriora. Por lo común, la enfermedad conduce a la muerte ocho años después del diagnóstico.

Demencia vascular

La demencia vascular es la segunda causa de de demencia después de la enfermedad de Alzheimer (15-20%). Puede ocurrir como consecuencia de un infarto cerebral extenso o un infarto cerebral que sin ser de gran tamaño involucre regiones cerebrales estratégicas en los procesos cognitivos. También puede ocurrir como consecuencia de la repetición de pequeños infartos cerebrales que se van acumulando. También puede producirse como consecuencia de una hemorragia cerebral.

No es raro que la demencia vascular tenga un componente neurodegenerativo asociado, como una enfermedad de Alzheimer concomitante (demencia mixta).

Los síntomas en la demencia vascular son muy variables ya que dependen de la localización y extensión del daño cerebral. Pueden ir desde los síntomas cognitivos y conductuales a los síntomas motores. A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, que presenta un deterioro gradual y progresivo, en la demencia vascular la aparición de los síntomas se produce de forma brusca y escalonada, como consecuencia de nuevos eventos vasculares cerebrales.

El diagnóstico se realiza a través de la entrevista clínica, el uso de técnicas de neuroimagen y de biomarcadores en el LCR para descartar Alzheimer.

Para evitar la progresión de la demencia vascular es fundamental identificar y tratar los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad o el tabaquismo.

Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal se refiere a los trastornos esporádicos hereditarios que afectan a los lóbulos frontales y temporales. Representa el 10% de las demencias y la edad de inicio suele ser inferior a la del Alzheimer (55-65 años). Afecta a hombres y mujeres por igual.

La enfermedad de Pick es un término que se utiliza para describir los cambios fisiopatológicos asociados a esta demencia (atrofia, pérdida neuronal, gliosis y presencia de neuronas con inclusiones o cuerpos de Pick).

Se considera una tautopatía (alteraciones de la proteína Tau fijadora de microtúbulos). El 50% tienen un origen hereditario en la que se producen mutaciones en el cromosoma 17q21-22 que producen alteraciones en dicha proteína.

La demencia frontotemporal produce alteraciones en la personalidad y la conducta. Por lo general, se ve más afectado el lenguaje y menos la memoria que en la AD. En función de la afectación del lóbulo frontal o temporal se pueden distinguir dos tipos en las que se producen alteraciones en la conducta (impulsividad, inhibiciones sociales, hipersexualidad, hiperoralidad...) o afasia, respectivamente. Por lo general la orientación y las habilidades motoras se conservan pero se altera la atención y la habilidad de secuenciar tareas y la recuperación de la información.

El diagnóstico es similar al resto de demencias, clínico y suplementado con otras técnicas como las técnicas de neuroimagen.

Bibliografía

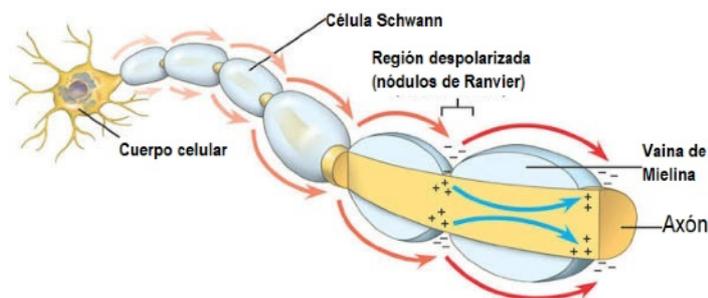
Demencia con cuerpos de Lewy y demencia de la enfermedad de Parkinson - Trastornos neurológicos [WWW Document], n.d. . Manual MSD versión para profesionales. URL <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-neurologicos/delirio-y-demencia/demencia-con-cuerpos-de-lewy-y-demencia-de-la-enfermedad-de-parkinson> (accessed 8.23.21).

Demencia frontotemporal - Trastornos neurológicos [WWW Document], n.d. . Manual MSD versión para profesionales. URL <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-neurologicos/delirio-y-demencia/demencia-frontotemporal?query=demencias> (accessed 8.23.21).

Demencia vascular - Trastornos neurológicos [WWW Document], n.d. . Manual MSD versión para profesionales. URL <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neuro%C3%B3gicos/delirio-y-demencia/demencia-vascular?query=demencias%20vasculares> (accessed 8.23.21).

Demencia vascular: causas, síntomas, pronóstico. Neurología. CUN [WWW Document], n.d. URL <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/demencia-vascular> (accessed 8.23.21).

Esclerosis múltiple



<https://www.lifeder.com/nodulos-ranvier/>

Para aumentar la velocidad de los potenciales de acción a través de los axones, los vertebrados desarrollaron unas vainas de tejido aislante alrededor de los axones conocidas como **vainas de mielina**, que impiden la fuga de los electrolitos. Las vainas de mielina están formadas por múltiples capas de la membrana de las **células de Schwann** en el tejido periférico y la **oligodendroglía** en el sistema nervioso central. En esta capa aislante existen interrupciones (**nódulos de Ranvier**) donde los iones cruzan la membrana para generar los potenciales de acción a través de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, de forma que los potenciales de acción se propagan por el interior del axón y se generan sólo en los nodos. Esta forma de propagación de los potenciales de acción se denomina conducción saltatoria y permite la transmisión más rápida de las señales nerviosas. Los nódulos de Ranvier también permiten que la transmisión sea energéticamente más eficiente: en estos nódulos existen numerosas proteínas que actúan como canales que dejan penetrar los iones de forma pasiva pero también bombas que de manera activa desplazan los iones de un lado a otro de la membrana. Ya que el reestablecimiento electrolítico a través de estas bombas requiere de mucha energía, la localización de las bombas y los canales sólo en estas zonas permite ahorrar más energía que si se distribuyeran a lo largo de todo el axón.

La gran importancia de la mielina para el transporte normal de la información en el sistema nervioso humano la revela una enfermedad neurológica conocida como **esclerosis múltiple (EM)**. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de **focos diseminados de desmielinización** en el encéfalo y en la médula espinal. La palabra *esclerosis* proviene del griego y significa "endurecimiento", que describe las lesiones que se producen alrededor de los haces de axones y múltiple acuña el

hecho de que la enfermedad ataca muchos lugares del sistema nervioso al mismo tiempo.

En las placas aparece una gliosis fibrosa diseminada por todo el sistema nervioso, básicamente en la sustancia blanca, con predominancia en los cordones laterales y posteriores (sobre todo, en las regiones cervicales), los nervios ópticos y las zonas periventriculares. También están afectados los tractos en el mesencéfalo, la protuberancia y el cerebelo. Puede haber cambios en la sustancia gris del cerebro y la médula espinal, pero en un grado mucho menor.



<https://www.deidiagnostico.com/esclerosis-multiple-2/>

Se trata de una enfermedad muy incapacitante que afecta a adultos jóvenes. Sus síntomas más frecuentes incluyen alteraciones oculomotoras, parestesias, parálisis, debilidad, espasticidad, disfunción urinaria y síntomas cognitivos leves. Lo típico es que los déficits neurológicos sean múltiples, con remisiones y exacerbaciones que producen una discapacidad paulatina.

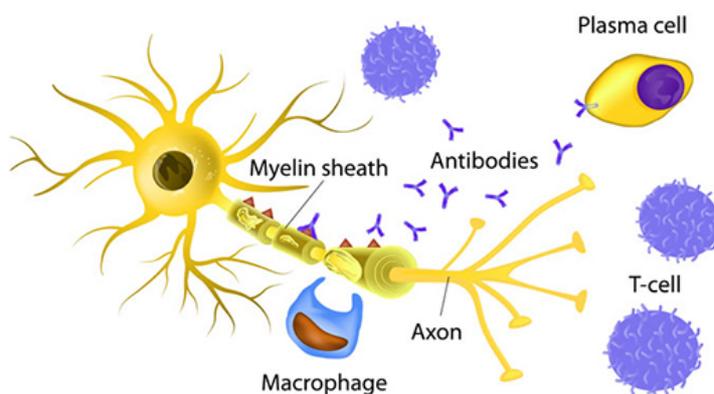
Mecanismos fisiopatológicos

Se considera una **enfermedad autoinmunitaria** en la que de forma inesperada, las defensas inmunitarias creadas por el propio organismo atacan a las células nerviosas y las van destruyendo.

Se ven afectados sobre todo los oligodendrocitos del cerebro y la médula espinal. Los linfocitos T CD8+ desorientados atraviesan la BHE y reconocen erróneamente a los oligodendrocitos y consecuentemente se producen otras reacciones

inmunitarias que las que se producen anticuerpos (participan linfocitos B y células plasmáticas) y se activan los fagocitos. Entre los anticuerpos que se producen encontramos los dirigidos contra el **canal de potasio KIR4.1** de la membrana de los oligodendrocitos, que como ataca al tejido propio se considera autoanticuerpo. La unión del anticuerpo con el canal impide que este ejerza su acción en la regulación del equilibrio iónico y la homeostasis de los potenciales de acción, con lo que aparecen déficits neurológicos como la parálisis. Las vainas de mielina se inflaman y se van deteriorando progresivamente. Como consecuencia, las señales nerviosas se transmiten con lentitud, hasta que el flujo de información se detiene por completo.

Por lo general, los ataques al propio sistema nervioso se producen en forma de brotes, después de los cuales, la mielina se regenera parcialmente. A medida que progresa la enfermedad se genera un daño irreversible.



Iñaki Álvarez. Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB). La onda Digital N°754

Factores de riesgo

Su mayor incidencia en determinadas familias y la presencia de ciertos alotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) (HLA-DR2) sugieren una **susceptibilidad genética**, pero la herencia por sí sola no parece una explicación suficiente, ya que ciertos **factores ambientales** parecen contribuir al desarrollo de la enfermedad. Así por ejemplo, se ha observado la infección por **Epstein Barr** en el 100% de los pacientes con EM. **Fumar**, alteraciones en las conductas de **sueño** y los **hábitos**

alimenticios también parecen estar implicados. Por otro lado, la enfermedad es más prevalente en países nórdicos, y esto se relaciona con la exposición de la **luz solar** y la **vitamina D** en el desarrollo de la enfermedad.

Actualmente tanto la incidencia como la prevalencia de la enfermedad está en aumento, sobre todo en **países industrializados**, pero su causa subyacente sigue siendo incierta. Curiosamente el resto de enfermedades autoinmunitarias y de alteraciones del sistema inmunitario (como las alergias) también guardan esta relación con la industrialización. No es de extrañar, ya que nuestro sistema inmunitario es regulado (incluso antes de nacer) por factores ambientales como son la alimentación, el estilo de vida, el estado de la microbiota.... Los países industrializados han experimentado cambios drásticos en todos estos aspectos con grandes consecuencias perjudiciales para nuestra salud.

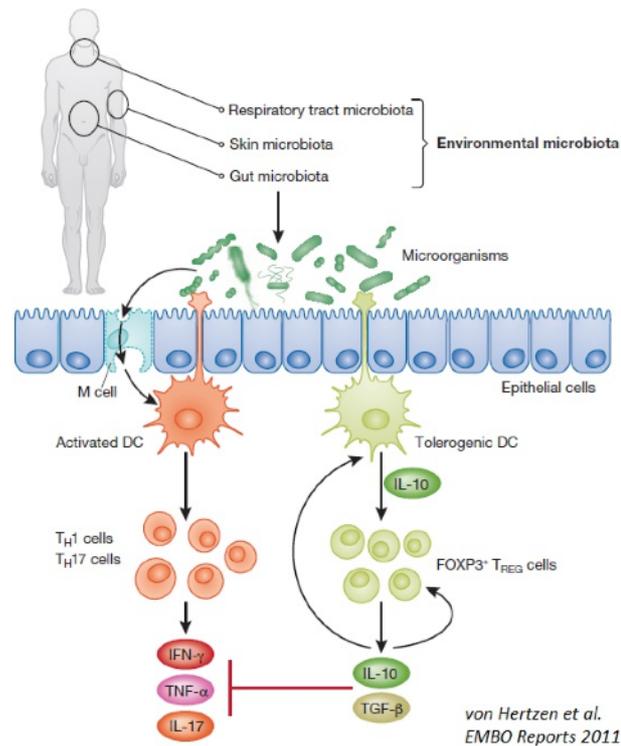
La **microbiota intestinal** comprende al conjunto de microorganismos comensales (bacterias, virus, protozoos, hongos...) que viven en simbiosis con el individuo. Su programación ya en el vientre materno y su colonización ulterior son factores determinantes en la maduración del sistema inmunitario intestinal asociado a mucosas (GALT, del inglés *gut-associated lymphoid tissue*) y del sistema inmunitario innato. En la **maduración de sistema inmunitario** del recién nacido los microorganismos de la microbiota constituyen los primeros estímulos inmunogénicos con los que el neonato se enfrenta. Las células del sistema inmunitario inespecífico (células dendríticas y macrófagos) reconocen patrones moleculares específicos de los patógenos (PAMPs, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*) a través de sus receptores TLR (*tool like receptor*). Este reconocimiento pone en marcha una serie de señales bioquímicas en los macrófagos y células dendríticas que conducen a la **tolerancia inmunitaria**, es decir, a la ausencia de respuesta inmunitaria frente a los microorganismos comensales. Estos mismos mecanismos se pondrían en marcha para conseguir la tolerancia frente a antígenos alimentarios.

La magnitud y la calidad de esta respuesta depende del tipo de microorganismo, concentración y microambiente. Así por ejemplo, aunque todos los microorganismos expresan PAMPs, los microorganismos que hayan sido capaces de atravesar la barrera epitelial, generalmente patógenos, serán reconocidos por los TLR expresados hacia la región baso lateral de las células epiteliales que inducirán respuestas proinflamatorias.

La microbiota también promueve la maduración de los órganos linfoides secundarios, esenciales para la respuesta adaptativa.

Se postula que el aumento de la incidencia de **alergias y enfermedades autoinmunes**, que se observa desde mediados del siglo pasado, sería

consecuencia de la **alteración de nuestra microbiota** provocada por una menor exposición a microorganismos clave (consecuencia de la higiene excesiva) y el uso de antimicrobianos de amplio espectro, especialmente durante la edad pediátrica.



También se plantea la hipótesis de que existe una relación bidireccional entre la microbiota intestinal y la EM. No está muy claro cómo la propia enfermedad puede afectar a la microbiota pero, trabajos recientes apoyan claramente la idea de que, aunque las interacciones pueden ser bidireccionales, la composición de la microbiota intestinal afecta a la progresión de la desmielinización inflamatoria del SNC. De hecho, se han observado cambios significativos en la taxonomía microbiana de los pacientes con EM en comparación con sujetos control. Los modelos animales sugieren que la EM podría estar asociada a:

- disbiosis
- aumento de la permeabilidad intestinal
- translocación bacteriana
- inflamación local
- inflamación sistémica

Mediadores inflamatorios como $TNF\alpha$ reducen la expresión de proteínas de unión estrecha entre los enterocitos, lo que aumenta la permeabilidad intestinal y potencia la respuesta inflamatoria al aumentar la translocación bacteriana. La alteración de la microbiota intestinal también disminuye la actividad de los linfocitos T reguladores, un tipo de células inmunitarias que actúan atenuando la respuesta inflamatoria.

Por otro lado, hay estudios que corroboran la implicación de los estrógenos en la patología de la EM, y algunos demuestran también la existencia de mecanismos de protección frente a la EM mediante la modulación de la microbiota a través de terapia estrogénica. No se saben los mecanismos exactos pero todo esto nos lleva a pensar que deberíamos tener una buena salud intestinal en lo que a microbiota se refiere y que es probable que su salud hormonal intervenga en una enfermedad así que es multifactorial.

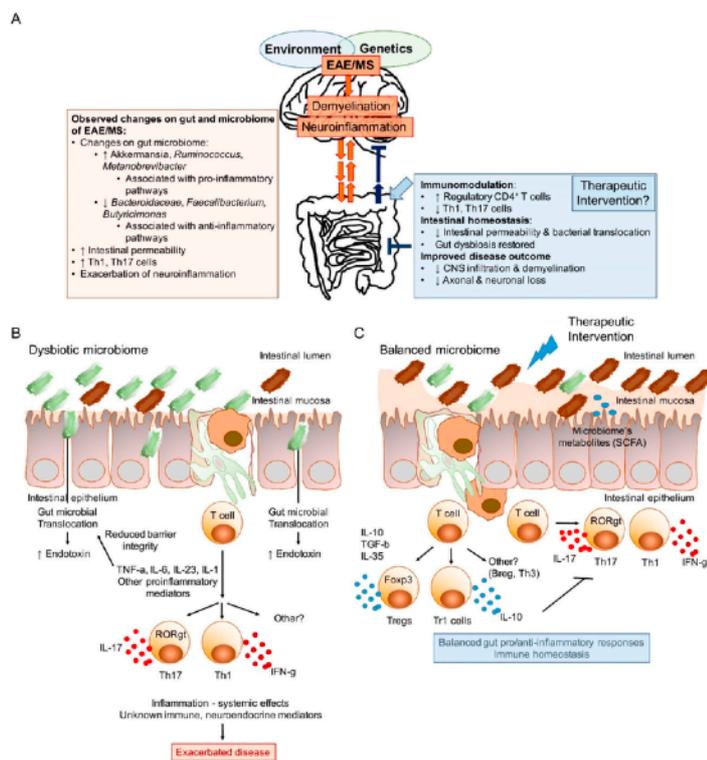
Las intervenciones sugieren que aquellas estrategias destinadas a desplazar la respuesta inmunitaria hacia las vías inmunorreguladoras en las que se liberan citoquinas antiinflamatorias por las células inmunorreguladoras (IL-10, $TGF-\beta$ o IL-35) pueden proteger al SNC de la desmielinización inflamatoria. La reducción de los mediadores inflamatorios, así como la producción de metabolitos por el microbioma equilibrado (por ejemplo, ácidos grasos de cadena corta), facilitarían el aumento de la integridad epitelial comprometida. Los tratamientos propuestos destinados a restaurar la microbiota todavía no se han probado en la EM pero sugieren resultados prometedores (suplementos dietéticos, probióticos, antibióticos específicos y trasplante de microbiota fecal).

También se han observado cambios en la composición de la microbiota intestinal en pacientes que padecen enfermedades como la neuromielitis óptica y la enfermedad de Parkinson. Los modelos experimentales de enfermedades neurológicas como los trastornos del espectro autista y los trastornos del comportamiento sugieren también la influencia del microbioma intestinal en estas patologías. Actualmente también se están evaluando otras enfermedades neurológicas en el contexto del microbioma, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica.

Uno de los mecanismos por los que determinados virus podrían ser determinantes en el desarrollo de autoinmunidad es a través del **mimetismo molecular**. En el mimetismo molecular, el hospedador es infectado por un agente que tiene antígenos inmunológicamente similares a los propios, pero que difieren lo suficiente como para producir una respuesta inmunitaria cuando son presentados a una célula T. La respuesta inmunitaria que se crea contra el patógeno reacciona de forma cruzada contra estructuras del huésped causando daño en el tejido propio y la enfermedad. Se ha postulado que el virus de **Epstein Barr** (EBV) (y

otros como el **Haemophilus influenzae**) pueden participar en el desarrollo de la EM a través de este mimetismo molecular.

En el caso de la EM, el mimetismo molecular se produciría entre la **proteína básica de mielina** (MBP) y el antígeno del EBV EBNA-1 ya que se ha visto que los clones de células T CD8 + aislados de pacientes con EM pueden activarse tanto por MBP como por péptidos EBNA-1. También se han identificado células T CD4 + que reaccionando forma cruzada con EBNA-1 y MBP. Sin embargo, aunque el mimetismo molecular se acepta en gran medida como la fuerza impulsora en algunas enfermedades autoinmunes, como la fiebre reumática provocada por estreptococos, su relevancia en la EM todavía se debate.



Kirby TO, Ochoa-Repáraz J. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. Med Sci (Basel). 2018 Aug 24;6(3):69. doi: 10.3390/medsci6030069. PMID: 30149548; PMCID: PMC6163724.

Diagnóstico

- Criterios clínicos
- RM (resonancia magnética) de encéfalo y médula espinal
- A veces, concentraciones de IgG en líquido cefalorraquídeo y potenciales evocados

La **RM** es la prueba de imágenes más sensible para la EM y permite excluir otros trastornos tratables que pueden parecerse a este proceso. Estas pruebas suelen basarse en el examen visual por parte de un radiólogo experimentado, pero esto resulta poco preciso y reproducible y no aporta información numérica. La medición de la pérdida de volumen cerebral a través de técnicas informáticas normalizadas permitiría el seguimiento de los pacientes, no sólo en la progresión de la enfermedad si no también en el efecto de los tratamientos instaurados. Se están desarrollando programas informáticos que permitan un uso rápido y fácil de estas herramientas; se centran en la medición del **cuerpo calloso**, cuya alteración en su volumen es reflejo del progreso degenerativo global.

Tratamientos farmacológicos

Los pacientes se tratan con **corticoides** (para las exacerbaciones graves) y agentes **inmunomoduladores** (para retardar o prevenir las exacerbaciones).

También se utilizan otros medicamentos **para tratar los síntomas** (p.ej., espasticidad, parestesias dolorosas, depresión, disfunción vesical, fatiga, problemas en la marcha) cuando es necesario.

En pacientes con enfermedad grave e intratable o cuando los corticoides no responden a las exacerbaciones se puede hacer plasmaféresis* o trasplante de células madre hematopoyéticas.

*Procedimiento en el que se usa una máquina que separa el plasma (que contiene las proteínas y sustancias tóxicas) de las células sanguíneas. Luego, se mezclan estas células sanguíneas con un líquido que reemplaza el plasma y se devuelven al cuerpo.

Bibliografía

Abraham, C., & Medzhitov, R. (2011). Interactions Between the Host Innate Immune System and Microbes in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, *140*(6), 1729–1737. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.012>

Avances en la lucha contra la esclerosis múltiple. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 19, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro/qu-determina-la-inteligencia-588/avances-en-la-lucha-contra-la-esclerosis-mltiple-11587>

Avila, M., Bansal, A., Culberson, J., & Peiris, A. N. (2018). The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. *European Neurology*, *80*(1–2), 93–99. <https://doi.org/10.1159/000494262>

Croxford, J. L., Olson, J. K., Anger, H. A., & Miller, S. D. (2005). Initiation and Exacerbation of Autoimmune Demyelination of the Central Nervous System via Virus-Induced Molecular Mimicry: Implications for the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Journal of Virology*, *79*(13), 8581–8590. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.13.8581-8590.2005>

Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, *26*(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>

El cuerpo calloso, clave para conocer la atrofia cerebral en la esclerosis múltiple. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 19, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro/la-mente-psicodlica-773/el-cuerpo-callosa-clave-para-conocer-la-atrofia-cerebral-en-la-esclerosis-mltiple-17669>

Esclerosis múltiple (EM)—Trastornos neurológicos. (n.d.). Manual MSD versión para profesionales. Retrieved August 19, 2021, from <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neurologicos/trastornos-desmielinizantes/esclerosis-multiple-em?query=esclerosis%20multiple>

Geginat, J., Paroni, M., Pagani, M., Galimberti, D., De Francesco, R., Scarpini, E., & Abrignani, S. (2017). The Enigmatic Role of Viruses in Multiple Sclerosis: Molecular Mimicry or Disturbed Immune Surveillance? *Trends in Immunology*, *38*(7), 498–512. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.04.006>

Houen, G., Trier, N. H., & Frederiksen, J. L. (2020). Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, *11*, 587078. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587078>

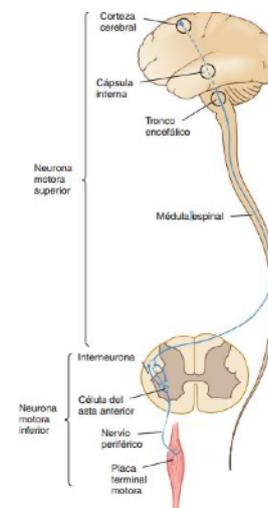
Kirby, T. O., & Ochoa-Repáraz, J. (2018). The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Medical Sciences*, *6*(3), 69. <https://doi.org/10.3390/medsci6030069>

Esclerosis lateral amiotrófica



La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) fue acuñada por primera vez en 1869 por el neurólogo Jean-Martin Charcot. Los signos iniciales de la enfermedad son debilidad muscular y atrofia. Normalmente, transcurridos 1-5 años se pierden todos los movimientos voluntarios progresivamente (hablar, tragar, andar y respirar). Sólo un 10% de los pacientes sobrevive más de 10 años, aunque hay casos sorprendentes de supervivencia como el del físico Stephen Hawking. La enfermedad no afecta a la sensibilidad, el intelecto o las funciones cognitivas, lo que hace aún más dura esta enfermedad, ya que los pacientes son plenamente conscientes del deterioro de sus cuerpos. La enfermedad es relativamente rara, afectando a uno de cada 20 000 individuos.

La debilidad muscular y la parálisis se debe a la muerte de las motoneuronas. Existen dos tipos de motoneuronas: las corticales (o superiores) que tienen su soma en la corteza motora y sus axones viajan por la médula espinal hasta hacer sinápsis con el segundo tipo, las motoneuronas medulares (o inferiores) que inervan los músculos. Las motoneuronas corticales mandan la señal de movimiento a través de sus axones hasta las motoneuronas medulares, y éstas transmiten el mensaje a los músculos y vísceras desencadenando el movimiento. Cuando mueren estas neuronas los músculos no reciben las señales que permiten su movimiento.



Curiosamente, otras neuronas del SN no se ven afectadas, lo que explica la pérdida selectiva de las funciones motoras en estos pacientes.

Parecen existir muchas causas de la ELA. Uno de los mecanismos más aceptados es la presencia de excitotoxicidad en estas motoneuronas. Como ya hemos explicado en otros apartados, la estimulación en exceso por el neurotransmisor glutamato u otros aminoácidos afines puede dar lugar a la muerte celular por la entrada masiva de Ca^{2+} . Muchos pacientes con ELA tienen concentraciones elevadas de glutamato en su LCR. Las investigaciones apuntan a un defecto o insuficiencia de un transportador de glutamato, lo que produciría la exposición prolongada del glutamato en las células activas.

Aproximadamente el 60% de los factores de riesgo que predisponen a la ELA son genéticos. La ELA se puede clasificar en su forma familiar (10% de los casos) y su forma esporádica (90% de los casos). Se han identificado más de 30 genes relacionados con la forma familiar. La primera mutación que se describió produce defectos en la enzima superóxido dismutasa (SOD), enzima clave para que los radicales superóxido pierdan sus electrones extra y se conviertan en agua, perdiendo así su toxicidad oxidativa. La pérdida de la superóxido dismutasa lleva a la acumulación de radicales superóxido y daño celular, en particular en las células que son muy activas metabólicamente. Las mutaciones en el gen de la SOD ocurren en el 20% de las formas familiares y en el 1-4% de las formas esporádicas.

Los mecanismos precisos que subyacen a la ELA siguen sin estar claros pero se ha descrito la implicación de muchos procesos patológicos además de la excitotoxicidad y estrés oxidativo: plegamiento incorrecto y agregación de proteínas, alteración en la degradación de proteínas (alteración proteosoma y autofagia), anomalías en el transporte axonal, inflamación, metabolismo aberrante del ARN, disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico.

Tratamientos farmacológicos

Todavía no existe una cura para la ELA que pueda revertir la progresión de este trastorno desde una perspectiva clínica. El riluzol y la edaravona (antioxidante) son los únicos dos fármacos modificadores de la enfermedad para el tratamiento de la ELA.

El **riluzol** bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje impidiendo la liberación de glutamato. Fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la ELA en 1995. Estudios *in vitro* han demostrado que tiene efectos presinápticos y postsinápticos. Además de inhibir la liberación de glutamato bloquea los

receptores de glutamato tipo NMDA y kainato postsinápticos e inhibe los canales de Na dependientes de voltaje. Por lo general se tolera bien, aunque puede producir náuseas y diarrea.

Bibliografía

Aa.Vv, 2016. Neurociencia. La exploración del cerebro. Barcelona.

Brunton, 2006. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México D.F. (México).

Xu, X., Shen, D., Gao, Y., Zhou, Q., Ni, Y., Meng, H., Shi, H., Le, W., Chen, Shengdi, Chen, Sheng, 2021. A perspective on therapies for amyotrophic lateral sclerosis: can disease progression be curbed? *Transl Neurodegener* 10, 29. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00250-5>

