



ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE
DISTINTOS TRATAMIENTOS EN PACIENTES CON
PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS



FELICITAS BELLOSO HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN FARMACIA

ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE DISTINTOS TRATAMIENTOS EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS

TRABAJO FIN DE GRADO
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

FELICITAS BELLOSO HERNÁNDEZ

Tutor: Miguel Ángel Burguillos García
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Sevilla. Noviembre 2022.

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas están compuestas por patologías que provocan la destrucción de las neuronas en el cerebro y afectan tanto al Sistema Nervioso Central (SNC) como al Sistema Nervioso Periférico (SNP). Las dos patologías más comunes pertenecientes a este grupo son la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Parkinson se produce por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas lo que ocasiona una disminución de la síntesis de dopamina y, por tanto, una menor concentración de este neurotransmisor en el organismo. Esta falta de dopamina es la responsable de los síntomas de esta enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer se debe principalmente a la formación de placas β -amiloides y ovillos neurofibrilares. Estos factores, entre otros, producen la destrucción de las neuronas lo que provocará el deterioro de las funciones cognitivas. Además, también se profundiza sobre los síntomas que produce esta patología y cómo impactan en la salud de las personas afectadas.

Para estas dos patologías, es importante conocer cuáles son los síntomas, cómo se realiza el diagnóstico, cuál es el origen de las mismas y su mecanismo bioquímico pero, sobre todo, es imprescindible saber cómo podemos tratarlas.

Así, los tratamientos para ambas patologías han evolucionado a lo largo de la historia y, también, la forma de tratar estas enfermedades por lo que en esta revisión bibliográfica se realiza un estudio detallado de los fármacos y terapias que existen actualmente para tratar tanto la enfermedad de Parkinson como la enfermedad de Alzheimer. Además, se insiste en la importancia de la investigación científica como única solución para lograr la cura de estas dos enfermedades.

Palabras clave: Alzheimer, Parkinson, α -sinucleína, β -amiloide, dopamina.

ÍNDICE

1. Introducción	4
1.1. Enfermedades neurodegenerativas	4
1.2. Enfermedad de Parkinson	7
1.2.1. Etiología	7
1.2.2. Rutas bioquímicas de síntesis de la dopamina.....	8
1.2.3. Síntomas	11
1.2.4. Diagnóstico.....	13
1.3. Enfermedad de Alzheimer	15
1.3.1. Etiología	15
1.3.2. Mecanismo bioquímico	18
1.3.3. Síntomas	21
1.3.4. Diagnóstico.....	22
2. Objetivos de la revisión	23
3. Metodología	23
4. Resultados y discusión:	
Tratamientos para enfermedades neurodegenerativas	24
4.1. Tratamientos para la enfermedad de Parkinson	24
4.2. Tratamientos para la enfermedad de Alzheimer	30
5. Conclusiones	33
6. Bibliografía	34

1. Introducción.

1.1. Enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas son aquellas que pueden afectar tanto al Sistema Nervioso Central como al Sistema Nervioso Periférico. Estas patologías conllevan a la destrucción de neuronas en el cerebro y todo esto provoca una serie de síntomas y signos que, aunque en su mayoría son inespecíficos, ayudan a establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Aunque este estudio se centra mayormente en revisar los tratamientos que existen actualmente para tratar las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, también es necesario comentar que existen otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Esta última es una enfermedad de origen desconocido que consiste en la pérdida de neuronas del cerebro y la médula espinal lo cual provoca dificultad en el movimiento ya que se ven afectados los músculos.

En cuanto a la enfermedad de Parkinson y Alzheimer, son las patologías más comunes en la sociedad actual ya que la esperanza de vida de la mayoría de la población en el mundo es, de al menos, 60 años. Además, el número de personas mayores de 60 años superará al número de personas jóvenes de 15 a 24 años dentro de 30 años. Es decir, se prevé que en 2050 la población envejecida mundial sea de 2100 millones de personas (Organización Mundial de la Salud, 2021). Por ello, el objetivo de este estudio es poner de manifiesto los tratamientos que existen para estas enfermedades.

Enfermedad de Parkinson.

Esta enfermedad fue descubierta por James Parkinson hace más de doscientos años (Parkinson, 1817). Sin embargo, síntomas característicos de esta enfermedad, como la hipersalivación, el temblor de manos y el enlentecimiento de los movimientos, ya habían sido descritos en el siglo XVI a.C.

En aquella época, no se tenía ningún tipo de conocimiento sobre la enfermedad y solo se administraban tratamientos a base de plantas con el fin de disminuir o aliviar los síntomas de esta patología. Entre los antídotos que se podían encontrar en esos años, cabe destacar el que se preparaba a partir del género *Mucuna* (*Mucuna pruriens*), planta que contiene una elevada concentración de levodopa, principal sustancia que se utiliza actualmente

para tratar la enfermedad de Parkinson. También se preparaban extractos a partir de las plantas *Nymphaea ampla* y *Nymphaea caerulea* las cuales contenían apomorfina (Arredondo-Blanco et al., 2018).

Más tarde, se pusieron en marcha otros métodos como la cirugía ablativa a nivel del cerebro, concretamente en la corteza cerebral, para acabar con ciertos síntomas como el temblor (Arredondo-Blanco et al., 2018). No obstante, esta técnica fue reemplazada en los años 50 por la talamotomía que mostró mejores resultados puesto que la lesión en esta zona permitía controlar los síntomas y no se producían efectos adversos posteriores a la operación como la hemiparesia. Con el paso del tiempo, todas estas terapias fueron mejoradas y sustituidas por nuevas intervenciones quirúrgicas ya que las operaciones a nivel cortical suponen un elevado riesgo para la salud del paciente. Aun así, algunas de ellas como la palidotomía posteroventral, que empezó a utilizarse a partir de 1985, han sido mantenidas en la actualidad ya que han demostrado ser eficaces para disminuir los temblores provocados por esta enfermedad (Contreras et al., 1997) y otras han sido introducidas a finales de la década de los 80 como la Estimulación Cerebral Profunda de alta frecuencia (ECP) la cual es la técnica quirúrgica más utilizada en la actualidad (Marín et al., 2018).

La prevalencia de esta enfermedad es mayor en Australia, Europa y Norteamérica y es más baja en Asia. Además, también depende del género y de la edad ya que el número de casos es mayor en hombres mayores de 80 años que en mujeres con esta misma edad. En pacientes menores de 50 años, la prevalencia es similar tanto para hombres como para mujeres por lo que esta evidencia no ha podido ser demostrada cuando los enfermos tienen menos de 50 años. Aun así, las personas mayores de 80 años están más afectadas por esta enfermedad que las personas menores de 80 años (Cacabelos, 2017). En cuanto a la zona geográfica, la razón por la que las personas asiáticas presentan una menor prevalencia de esta patología con respecto a los otros grupos estudiados podría ser debida a diferencias genéticas y ambientales (Pringsheim et al., 2014).

Enfermedad de Alzheimer.

Es la patología neurodegenerativa más frecuente en la actualidad. Se podría pensar que es una enfermedad relativamente reciente ya que fue descubierta por Alois Alzheimer en 1907.

Sin embargo, existen capítulos en la Biblia en los que se describen algunos de los síntomas que caracterizan a esta enfermedad por lo que queda reflejado que es una patología que existe desde hace miles de años y que fue descubierta como tal hace unos cien años (Bondi et al., 2017).

Alois Alzheimer estudió el caso de una paciente de 51 años que presentaba los síntomas de esta enfermedad. Al morir esta persona, Alzheimer pudo observar que en su cerebro había placas β -amiloides (figura 1) y ovillos neurofibrilares, característicos de esta patología (Bondi et al., 2017).

Ésta fue la primera persona diagnosticada como tal con la enfermedad de Alzheimer y, a día de hoy, aún no existe tratamiento efectivo para curar esta patología. Sin embargo, existen tratamientos sintomáticos que ayudan a paliar los síntomas de la enfermedad. De esta forma, estos tratamientos retrasan el avance de la enfermedad ayudando a mejorar la calidad de vida de estas personas.

Por otra parte, los síntomas característicos de esta enfermedad se manifiestan 20-30 años después de su inicio por lo que es complicado realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad. Además, se sabe que los medicamentos contra esta enfermedad son más eficaces durante las primeras etapas, es por esta razón que es importante realizar un diagnóstico lo más pronto posible aunque esto resulte muy difícil por las razones que se han comentado anteriormente.

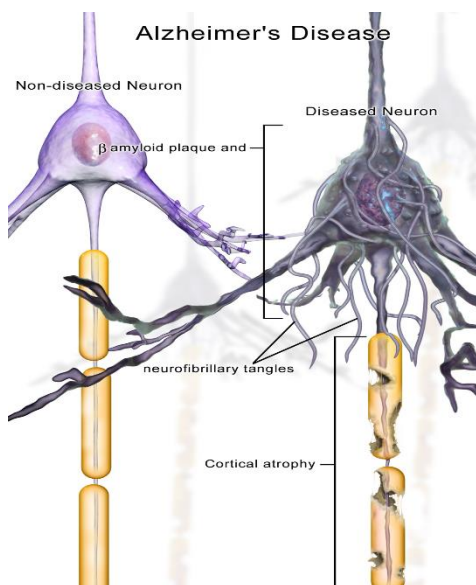


Figura 1. Comparación de neurona sana y neurona con placa β -amiloide (BruceBlau, 2013).

1.2. Enfermedad de Parkinson.

1.2.1. Etiología.

No se conoce la causa exacta de la enfermedad de Parkinson aunque se sabe que existen múltiples factores que pueden influir en su desarrollo (Gómez Ayala, 2007).

Por una parte, esta patología está causada por la mutación de α -sinucleína, una proteína cuya acumulación provoca la formación de cuerpos de Lewy (Marín et al., 2018). La α -sinucleína se encuentra normalmente en el organismo en forma soluble pero, cuando se produce esta mutación, cambia a su forma insoluble precipitando y formando los cuerpos de Lewy (Martínez-Fernández et al., 2016). Estos agregados son los responsables de la muerte de las neuronas dopaminérgicas en una región del cerebro conocida como sustancia negra por lo que los niveles de dopamina se ven disminuidos en el organismo.

Por otra parte, también existen factores ambientales que predisponen a la aparición de esta enfermedad como la exposición prolongada a pesticidas. Se sabe que las personas que trabajan en la agricultura y que están expuestas a este tipo de sustancias químicas tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad (Bashkatova et al., 2004).

Sin embargo, es importante destacar que los factores ambientales no son determinantes para padecer la enfermedad. Es decir, el hecho de estar expuesto a todos estos factores no significa que la persona vaya obligatoriamente a sufrir esta enfermedad, de la misma forma que habrá personas afectadas por la enfermedad las cuales nunca hayan estado rodeadas de ninguno de estos factores externos. Entre ellos, se encuentran los factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad como el consumo de agua de pozo, traumatismos craneoencefálicos, depresión y antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas. También existen factores protectores como el consumo de cafeína y de ciertos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (Noyce et al., 2012).

Además, esta enfermedad también tiene un componente genético ya que hay genes que están implicados en su aparición tales como PARK1, PARK2, PARK5, PARK6, PARK7, PARK8. Algunos de estos genes (PARK1 y PARK4) están relacionados con las mutaciones que se producen en la proteína α -sinucleína ya que estos genes participan en la síntesis de esta proteína por lo que tanto los genes como la proteína α -sinucleína están interrelacionados entre sí. La mutación en el gen PARK2 es la causante de la enfermedad

de Parkinson juvenil ya que este gen codifica para la proteína Parkina la cual se encarga de la ubiquitinización de otras proteínas. El gen PARK5 codifica para la proteína esterasa ubiquitina carboxi-terminal L1; no es muy común que se produzca una mutación en este gen. La mutación de los genes PARK6 y PARK7 provoca un mal funcionamiento de las mitocondrias ya que éstos codifican para la proteína cinasa PTEN 1 y para la proteína DJ-1 respectivamente; la función de estas proteínas es preservar la función neuronal. Por último, la mutación del gen PARK8 favorece la inestabilidad de las neuronas e interfiere en los procesos de endocitosis de vesículas sinápticas (Elizondo-Cárdenas et al., 2011).

Aun así, la genética no puede explicar la mayoría de los casos de Parkinson que existen ya que la enfermedad de Parkinson padecida por un paciente que tiene antecedentes familiares sólo supone una pequeña parte de los casos, es decir, un 10% del total (Elizondo-Cárdenas et al., 2011).

Otro de los factores que tiene un papel importante en esta enfermedad es la edad. Se puede observar que la enfermedad de Parkinson se da frecuentemente en personas de edad medianamente avanzada, es decir, a partir de los 50-60 años. En cambio, también hay una variante del Parkinson en la cual la enfermedad aparece en pacientes cuya edad es inferior a los 50 años. Ésta es la enfermedad de Parkinson de inicio temprano que está estrechamente relacionada con la genética (Federación Española de Parkinson).

1.2.2. Rutas bioquímicas de síntesis de la dopamina.

La dopamina es la principal molécula implicada en esta patología ya que la falta de la misma provoca los síntomas característicos de esta enfermedad. Es por ello que vamos a explicar qué es la dopamina, cómo actúa y qué es lo que sucede cuando no se produce en suficiente cantidad.

La dopamina (figura 2) es un neurotransmisor que pertenece a la familia de las catecolaminas. Esta molécula, también llamada feniletilamina, es sintetizada por las neuronas dopaminérgicas en una parte específica del mesencéfalo llamada sustancia negra (Bahena-Trujillo et al., 2000). Cuando se produce la degradación de las neuronas dopaminérgicas, debido a la acumulación de cuerpos de Lewy (Marín et al., 2018), también se produce una disminución de este neurotransmisor por lo que no se producirá correctamente la sinapsis ya que no llega suficiente cantidad de dopamina a los receptores

de las neuronas dopaminérgicas. Todo esto conlleva a que se desarrolle la enfermedad de Parkinson.

La zona afectada del cerebro en esta enfermedad son los ganglios basales los cuales están compuestos por cuatro núcleos principalmente: el neostriado, el núcleo subtalámico (NST), la sustancia negra (SN) y el glóbo pálido (Avila-Luna and Bueno-Nava, 2014) . La sustancia negra, a su vez, está formada por dos estructuras: la SN pars compacta y la SN pars reticulata; el globo pálido se divide en globo pálido interno (GPi) y globo pálido externo (GPe). De estos cuatro núcleos, el área que sufre un mayor deterioro es la sustancia negra por las razones que se han mencionado en el párrafo anterior.

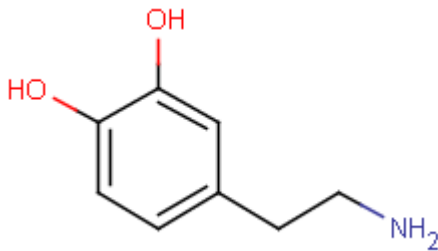


Figura 2. Molécula de dopamina (Kelson, 2004)

Orígenes de la enfermedad de Parkinson idiopática.

No se saben las causas exactas por las que se produce la muerte de las neuronas dopaminérgicas. Se dice que puede ser debido a la acumulación de la proteína α -sinucleína anormal pero también hay una hipótesis sobre el daño que produce el estrés oxidativo en las neuronas. Este daño es producido debido a la resistencia de las mitocondrias a la mitofagia. La mitofagia es un proceso por el cual las mitocondrias que son defectuosas o que no funcionan correctamente son destruidas intracelularmente. De esta forma, se impide la acumulación de las mitocondrias anormales las cuales generan una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ERO) y éstas son unas de las responsables del daño neuronal. Además, el estrés oxidativo está asociado a mutaciones genéticas especialmente en los genes PINK1 y Parkin ya que estos genes son los encargados de que se produzca la mitofagia correctamente a través de la activación de la vía PINK1/Parkin cuando hay una sobreproducción de ERO (Liu et al., 2019). Sin

embargo, en la enfermedad de Parkinson puede haber una disfunción de estos genes por lo que esto no se produciría.

Por otra parte, otra de las hipótesis que se estudian es que la patología se pueda desarrollar en el intestino y/o en el bulbo olfatorio y que de estas zonas pueda extenderse hasta el cerebro (Kim et al., 2019).

En cuanto al aparato digestivo, la hipótesis más extendida es que el nervio vago (figura 3), que conecta este aparato con el cerebro, sería el transmisor de la proteína α -sinucleína del intestino al cerebro. Un experimento, llevado a cabo en ratones y realizado en EE.UU (Kim et al., 2019), demostró que efectuar una incisión en el nervio vago de los ratones a los cuales previamente se les había inyectado en el intestino la proteína α -sinucleína mal plegada impedía el desplazamiento de esta proteína hasta el cerebro. De esta forma, disminuye la destrucción de neuronas dopaminérgicas en el Sistema Nervioso Central (SNC) ya que no se forman los cuerpos de Lewy al no estar presente la proteína α -sinucleína anormal. Sin embargo, se observó que, en aquellos ratones a los que no se les cortó el nervio vago y a los cuales también se les inyectó previamente la proteína malformada, se producía el transporte de la proteína α -sinucleína del intestino al cerebro generando así la degeneración de las células nerviosas dopaminérgicas. Todo esto produjo que los ratones desarrollaran los síntomas típicos presentes en los pacientes afectados de la enfermedad de Parkinson.

Esto también ha sido probado en humanos en los que se pudo observar cuerpos de Lewy en el Sistema Nervioso Entérico incluso muchos años antes de que la patología se manifestase en el paciente (Stokholm et al., 2016) lo cual revela la importancia del nervio vago en la aparición y desarrollo de esta patología. Además, proporciona nuevas líneas de investigación terapéutica para tratar la enfermedad de Parkinson.

Por otra parte, según estudios recientes (Cannon and Gruenheid, 2022), podrían ser las infecciones producidas en el tracto gastrointestinal el origen de la producción de una gran cantidad de α -sinucleína en el intestino. A su vez, se ha investigado sobre los microorganismos que podrían producir estas infecciones y los resultados que se han obtenido pusieron de manifiesto que la mayoría de las infecciones estaban causadas por bacterias Gram negativas ya que éstas poseen en su membrana lipopolisacáridos los cuales son los responsables de estimular la presentación de antígenos mitocondriales en

el Complejo Mayor de Histocompatibilidad I (MHC-I). Este proceso estaría estrechamente relacionado con el proceso de inflamación neuronal.

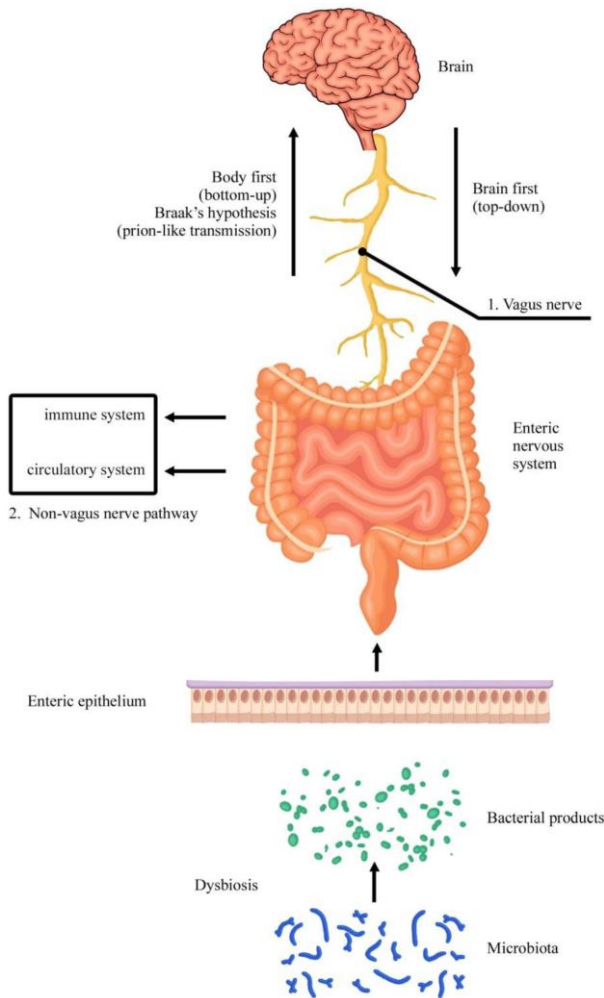


Figura 3. Eje microbiota-intestino-cerebro (Natale et al., 2021)

1.2.3. Síntomas.

Esta enfermedad se detecta debido a los síntomas que provoca la misma los cuales solo se producen cuando la mayoría de las neuronas dopaminérgicas (> 60%) han sido degeneradas y, estos síntomas, como hemos dicho anteriormente, son producidos debido a una falta de dopamina lo que produce a su vez dificultad para realizar movimientos. Por tanto, tendremos que distinguir dos tipos de síntomas básicamente: los síntomas motores y los síntomas no motores (Figura 4).

Los síntomas motores son aquellos que afectan a la locomoción e interfieren en el inicio y desarrollo de los movimientos. Entre estos síntomas motores destacan la hipocinesia (bradicinesia y acinesia), la rigidez de los músculos y los temblores en reposo de

extremidades superiores e inferiores (Marín et al., 2018). Así, la acinesia se define como la falta de movimientos voluntarios, la bradicinesia como la realización de movimientos de forma más lenta a la habitual y la hipocinesia como la pérdida de movimiento muscular. Estos síntomas, junto con la rigidez y los temblores, son los causantes de empeorar la calidad de vida de los enfermos ya que imposibilitan el movimiento de forma adecuada. Ejemplo de esto es la rigidez producida por esta enfermedad la cual provoca que el paciente tenga una mayor dificultad para realizar cualquier tipo de movimiento como puede ser alargar el brazo para coger un objeto ya que, al hacer esto, se involucran a los músculos los cuales presentan un incremento del tono.

Por otra parte, también hay síntomas motores que se presentan cuando la patología está más avanzada. Destacan las fluctuaciones motoras y el bloqueo de la marcha. Las fluctuaciones motoras, también llamadas fenómenos “on-off”, son trastornos en los que se alternan periodos “on” y periodos “off” de la enfermedad. Los periodos “on” son aquellos que se producen cuando la medicación logra controlar los síntomas; los periodos off son aquellos en los cuales están presentes los síntomas motores del mal de Parkinson. Dentro de estas fluctuaciones motoras, hay una de ellas que es muy característica llamada “wearing-off” en la cual los trastornos motores de la enfermedad aparecen de nuevo antes de que se produzca la próxima toma de L-DOPA (Raja et al., 2020). Es decir, los síntomas reaparecen antes de lo que se había previsto. Con respecto al bloqueo de la marcha es un trastorno que impide a la persona caminar con normalidad, un síntoma en el que el paciente tiene la impresión de que no puede mover los pies del suelo de ahí que también se le conozca como “freezing” o congelación de la marcha. Esto suele ocurrir durante el fenómeno off, no suele durar mucho tiempo y surge cuando la persona empieza a caminar (Vaamonde Gamo et al., 2010).

Los síntomas no motores son aquellos que no están relacionados con el movimiento del organismo y afectan a otras partes diferentes del sistema muscular. Estos síntomas, aunque no son los más característicos de la enfermedad, pueden aparecer en la mayoría de los casos incluso antes que los síntomas motores (Martínez-Fernández et al., 2016). Es verdad que estos trastornos no son específicos de esta patología por lo que no permiten realizar una detección precoz de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, al igual que los síntomas motores, también van a perjudicar aún más la salud de la persona afectada. Estos síntomas son principalmente:

- Trastornos digestivos: hipersalivación, estreñimiento...
- Trastornos del sueño: insomnio, somnolencia diurna excesiva...
- Trastornos neurológicos: síndrome depresivo, pérdida de la motivación, alteraciones visuales...

Y también síntomas aún más inespecíficos como el dolor o el cansancio. (Martínez-Fernández et al., 2016)

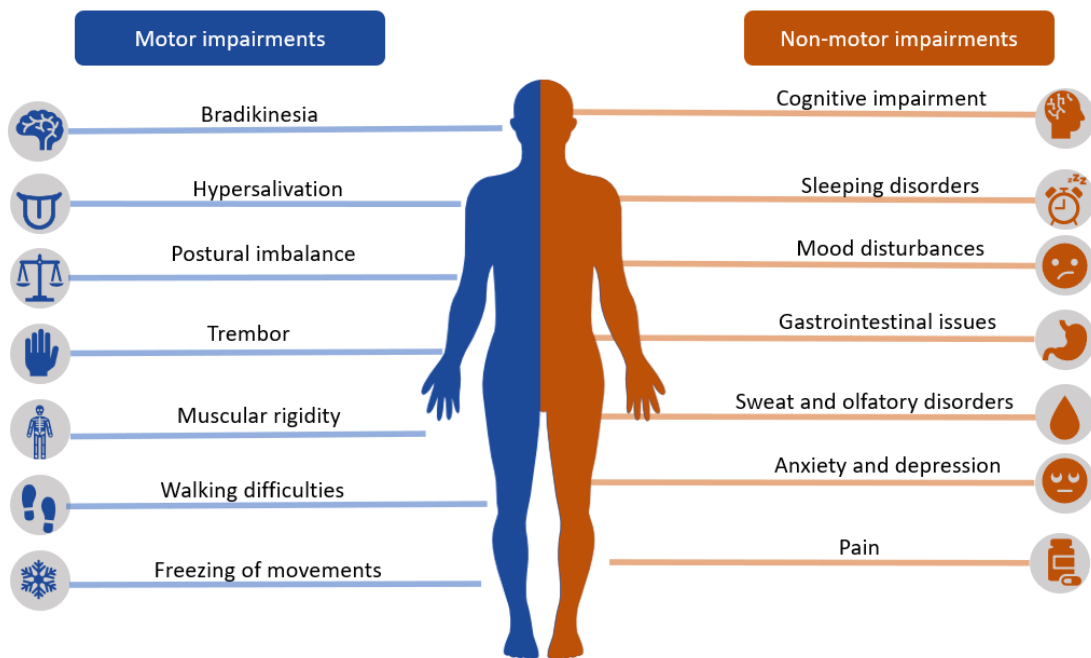


Figura 4. Síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson (Hampton, 2022).

1.2.4. Diagnóstico.

El diagnóstico de esta enfermedad está basado fundamentalmente en la observación de los síntomas motores mencionados anteriormente. A día de hoy, no es posible realizar un diagnóstico precoz ya que las manifestaciones clínicas de esta enfermedad suelen aparecer cuando se ha producido la destrucción de la mayoría de las neuronas dopaminérgicas. Por tanto, no se puede evitar el progreso de esta enfermedad ya que es detectada en fases avanzadas. Además de esto, la confirmación del diagnóstico también se hace a través de técnicas de imagen como la resonancia magnética craneal (RMC) o la escintigrafía cerebral con el radiofármaco DaTSCAN (Martínez-Fernández et al., 2016). Esta última es una prueba en la que se pone de manifiesto la disminución de neuronas

dopaminérgicas y, por tanto, de dopamina. Durante este examen la sustancia radiactiva, el ioflupano, se adhiere a las células nerviosas que liberan dopamina. Esto se puede visualizar a través de otra prueba de imagen llamada tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT). De este modo, cuando esta prueba es realizada en personas con el mal de Parkinson se observará la disminución del fármaco DaTSCAN ya que este se unirá a un menor número de células nerviosas dopaminérgicas las cuales se encuentran disminuidas en esta enfermedad. Por tanto, esta técnica de imagen no solo es útil para detectar la enfermedad de Parkinson sino también para diferenciarla de otras patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy e incluso de los parkinsonismos ya que en todas ellas se producen síntomas inespecíficos como los temblores por ejemplo (Agencia Europea del Medicamento, 2010).

Así, es importante distinguir la enfermedad de Parkinson de los parkinsonismos. El parkinsonismo podría definirse como un síndrome cuyo origen es habitualmente la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, hay diferentes tipos de parkinsonismos que no son provocados por esta patología y cuyos síntomas son, a veces, algo distintos. Las causas, diferentes del mal de Parkinson, que pueden originar estos parkinsonismos son:

- Los fármacos: existen medicamentos capaces de bloquear los receptores dopaminérgicos provocando los mismos síntomas que se producen en la enfermedad de Parkinson aunque se le considera como un pseudoparkinsonismo. No obstante, una vez que se interrumpe el tratamiento con estos fármacos los síntomas desaparecen. Estos fármacos son principalmente los antagonistas dopaminérgicos aunque existen otros medicamentos que pueden inducir o potenciar el parkinsonismo como los neurolépticos (típicos y atípicos), antagonistas del calcio, antiepilépticos y antiarrítmicos entre otros (López Pardo, 2019).

- Otras enfermedades: es decir, existen otras patologías que producen temblores. Entre las enfermedades más comunes se encuentran: la Degeneración Corticobasal (DC), la Atrofia Multisistémica (AM) y la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) (Federación Española de Parkinson).

Además, también hay varias características que permiten la diferenciación del parkinsonismo con la enfermedad de Parkinson.

Por un lado, la enfermedad de Parkinson está caracterizada por la asimetría, es decir, afecta más a una parte del cuerpo que a la otra. Por otro lado, esta patología es tratada con fármacos cuyo principio activo es la dopamina y siempre responde a los mismos.

En cambio, en los parkinsonismos no siempre se produce esta asimetría ni reaccionan de la misma forma al tratamiento con dopamina. Por ejemplo, en el parkinsonismo originado por la PSP los síntomas motores afectan a las dos partes del organismo (simetría) y el tratamiento con dopamina empleado no presenta la misma eficacia que en la enfermedad de Parkinson.

Por último, actualmente hay estudios que están buscando biomarcadores moleculares que permitan detectar la enfermedad en la fase inicial con el fin de mejorar el diagnóstico de la misma. Uno de estos estudios (Acera et al., 2022) sugiere que existen proteínas que se encuentran en mayor proporción en las lágrimas de los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson que en las lágrimas de los pacientes sanos. Este descubrimiento podría suponer un avance en lo que se refiere al diagnóstico de la enfermedad ya que estas proteínas, que están involucradas en la actividad de los lisosomas, podrían convertirse en marcadores químicos capaces de detectar la patología de forma precoz. A pesar de todo esto, se necesita seguir investigando y desarrollando este estudio ya que presenta ciertas limitaciones. Otro de estos estudios (Kang et al., 2013) también consiste en medir la concentración de proteínas tales como la α -sinucleína en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Con este estudio, se observó que los pacientes afectados por esta patología tenían una menor concentración de esta proteína en el LCR por lo que se podría utilizar este procedimiento en un futuro para detectar precozmente el mal de Parkinson. Sin embargo, una de las desventajas de esta técnica es la dificultad de obtener este fluido biológico.

1.3. Enfermedad de Alzheimer.

1.3.1. Etiología.

A día de hoy, aún no se sabe cuál es la causa de la enfermedad de Alzheimer. Pese a ello, se sabe que esta enfermedad está provocada por la formación de placas β -amiloides y ovillos neurofibrilares aunque no se conozca la razón por la que se han formado. Para comprender mejor qué es lo que ocurre en esta patología, se profundizará sobre los dos elementos responsables de la enfermedad de Alzheimer: las placas β -amiloides y los ovillos neurofibrilares.

Por un lado, las placas β -amiloides se forman debido al desequilibrio de algunos procesos que se llevan a cabo en las proteínas de superficie de las neuronas. Más concretamente, en la superficie de las neuronas se encuentra la Proteína Precursora Amiloidea (APP en inglés) la cual está en mayor concentración en la sinapsis neuronal. Esta proteína, APP, debe ser escindida por la enzima alfa secretasa y por la gamma secretasa (Barrera-Ocampo and Lopera, 2016). De este modo, la alfa secretasa escinde la mayor parte del fragmento de la proteína y la gamma secretasa corta el fragmento restante de la APP. Esto es lo que ocurre en condiciones normales, no patológicas. Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer, la APP es escindida por la β -secretasa (figura 5) por lo que se produce un corte diferente al que se producía con la enzima alfa secretasa. La consecuencia de todo esto es que el fragmento restante, liberado por la enzima gamma secretasa, es diferente y es al que se le conoce como β -amiloide. Por tanto, estos fragmentos β -amiloides no son eliminados, se aglomeran y componen las placas de β -amiloide (Gra Menéndez et al., 2002) las cuales dificultan la sinapsis entre las neuronas. Todo esto provocará de forma progresiva la muerte de las neuronas.

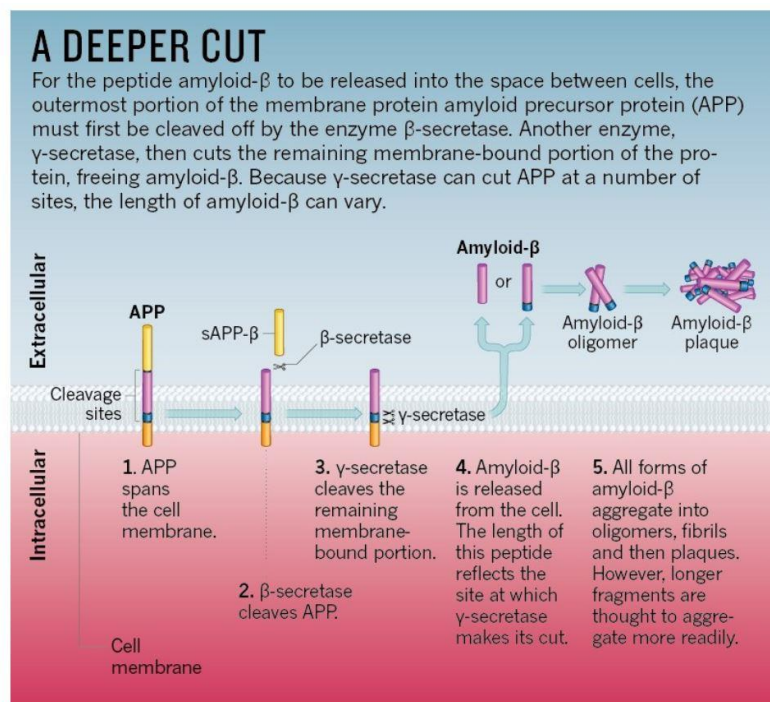


Figura 5. Proceso de formación del péptido β -amiloide. (Bryant, 2021)

Por otro lado, los ovillos neurofibrilares están formados por una proteína llamada Tau. Para comprender mejor el papel de esta proteína, se explicará brevemente la estructura de la neurona y cada una de sus partes. La neurona es una célula formada por tres partes: soma o cuerpo, dendritas y axón. El soma es la parte central de la neurona en la que se

encuentra el núcleo con la información genética; las dendritas son las ramificaciones de la neurona que reciben los impulsos nerviosos y los envían hasta el soma; el axón se encarga de transferir estos impulsos nerviosos a otras neuronas por lo que tiene un papel fundamental en la sinapsis entre neuronas. En el soma, las dendritas y el axón de las neuronas, se encuentra una estructura llamada citoesqueleto. Este citoesqueleto está formado principalmente por unos orgánulos llamados microtúbulos los cuales son esenciales para el transporte celular. Así, la función de la proteína Tau es ayudar a la unión de estos microtúbulos (Barrera-Ocampo and Lopera, 2016). Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer se produce una mutación de esta proteína, se separa de los microtúbulos y se acumula formando los ovillos neurofibrilares. Es decir, la proteína Tau ya no estabiliza a los microtúbulos. Por tanto, el citoesqueleto de la neurona se altera convirtiéndose en una estructura anormal con una acumulación de ovillos neurofibrilares. Todo esto hace que el transporte celular se vea afectado y, por consiguiente, la sinapsis entre las neuronas la cual será anormal o defectuosa. Finalmente, se producirá la muerte de la neurona.

En el Sistema Nervioso Central (SNC), la transmisión de información entre neuronas se produce a través de impulsos nerviosos, es decir, gracias a la sinapsis. Sin embargo, estos dos elementos anormales que están presentes en esta patología impiden que se produzca una sinapsis normal entre las neuronas (figura 6). Debido a esto, se produce una degradación progresiva e irreversible de las células nerviosas lo que conlleva a la muerte de las mismas y, por consiguiente, a la pérdida de las funciones cognitivas del organismo que se detallarán más adelante.

Además, se sabe que para que se produzca esta enfermedad es necesario que tanto las placas β -amiloides como los ovillos neurofibrilares estén presentes en el cerebro. Es decir, no se puede desarrollar la enfermedad de Alzheimer solo con uno de estos elementos (Carvajal, 2016). Así, los ovillos neurofibrilares, que provienen de la acumulación de las proteínas Tau anormales, se formarán primero en la región del hipocampo (Gra Menéndez et al., 2002). Esta región es la encargada de la memoria y el aprendizaje en el ser humano. Por este motivo, en las primeras etapas del Alzheimer la persona empieza a olvidar los sucesos recientes de su vida y cada vez le resulta más complicado el hecho de ejecutar y/o aprender nuevas tareas. Por tanto, podemos afirmar que hay una correlación entre los síntomas que padecen estas personas y el daño producido en este área del cerebro. Sin embargo, esto no es así con las placas β -amiloides

las cuales se originarán primero en la corteza y más tarde en el hipocampo. Finalmente, ambos, tanto los ovillos neurofibrilares como las placas β -amiloides, terminarán por alcanzar todo el cerebro.

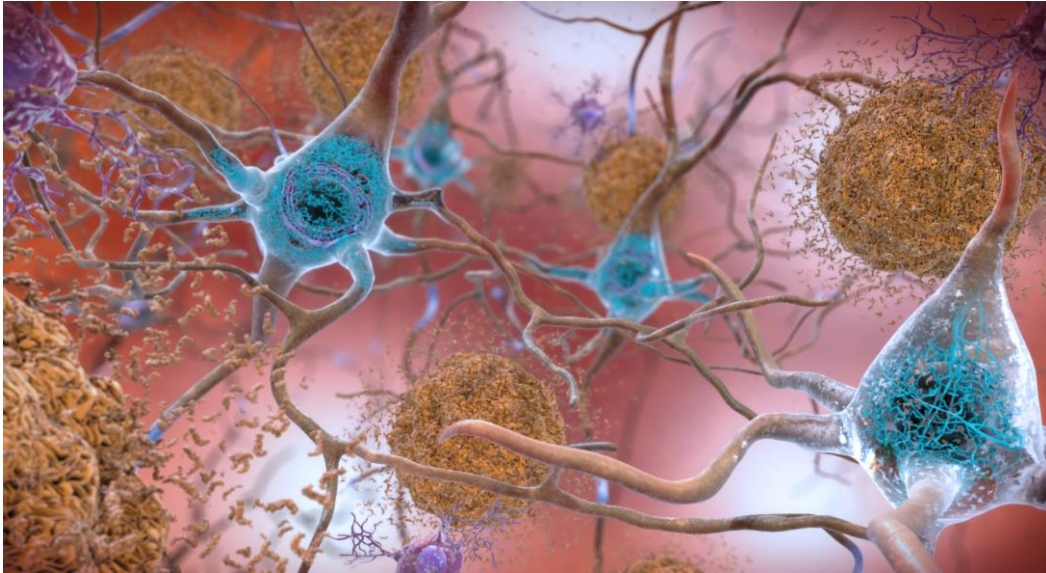


Figura 6. Representación artística de placas β -amiloides (color marrón) y ovillos neurofibrilares (color azul). (National Institute on Aging, NIH)

1.3.2. Mecanismo bioquímico

La enfermedad de Alzheimer es una patología en la que no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo bioquímico, por tanto, no hay solo un factor que influya en el desarrollo de esta enfermedad. Principalmente, hay tres factores que tienen bastante relevancia. Estos son: las placas β -amiloides, los ovillos neurofibrilares y el daño oxidativo producido por los radicales libres.

En cuanto a las placas β -amiloides y los ovillos neurofibrilares son los elementos más importantes que causan esta enfermedad. Ya se ha mencionado en el apartado anterior cómo podrían ser formados estos dos componentes y la relevancia que éstos tienen por lo que esta sección se centrará en otros factores que también poseen especial influencia en el progreso de la enfermedad. Entre ellos se encuentran los receptores NMDA, la proteína Tau (estrechamente relacionada con los ovillos neurofibrilares) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Kocahan and Doğan, 2017).

Por un lado, los receptores de glutamato NMDA se encuentran en las neuronas postsinápticas y, cuando son activados, se produce la apertura de los canales de Ca^{2+} lo que hace que aumente la concentración de calcio intracelular. En la enfermedad de

Alzheimer, se va a encontrar una gran cantidad de calcio en el interior de las neuronas debido a una sobreactivación de los receptores NMDA. Este exceso de calcio no permite que se realice la sinapsis correctamente por lo que se verán afectados procesos tan importantes como la memoria y el aprendizaje de ahí que los pacientes que sufren esta patología tengan síntomas como la pérdida de memoria o la incapacidad para realizar ciertas tareas. Todo esto se produce porque en la enfermedad de Alzheimer existe una desregulación del neurotransmisor glutamato cuyo exceso provoca la activación anormal de estos receptores. Sin embargo, no es el único elemento que influye pues también se ha relacionado que la presencia de placas β -amiloides podría contribuir en el mal funcionamiento de la sinapsis (Kocahan and Doğan, 2017). La consecuencia de todos estos procesos es el daño neuronal con la consiguiente destrucción de neuronas, por tanto, estos receptores constituyen una de las dianas farmacológicas para el tratamiento de esta enfermedad.

Por otro lado, la proteína Tau mutada es la responsable de la formación de los ovillos neurofibrilares. No se conoce la causa exacta de esta mutación aunque se cree que es debida, entre otras hipótesis, a una hiperfosforilación. (Kolarova et al., 2012). Esta hiperfosforilación es la causante de la pérdida de la estructura de la proteína y, por tanto, de la pérdida de la función la cual es participar en la unión de los microtúbulos. Además, la proteína Tau hiperfosforilada no solo no ayuda a la unión de estos orgánulos sino que va a entorpecer también la agrupación de los mismos y a estimular que la proteína Tau no hiperfosforilada, que ya estaba participando en la unión de los microtúbulos, deje de realizar esta función por lo que la formación de la estructura celular no será correcta.

Por último, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) posee un papel importante en procesos cognitivos como la memoria ya que se encarga de realizar funciones que tienen como objetivo mejorar la transmisión sináptica. Entre estas funciones se encuentra: estimular la producción y liberación de acetilcolina (ACh), neurotransmisor que se encuentra en menor concentración en esta patología (Kocahan and Doğan, 2017). Además, se ha demostrado que la ausencia de este factor así como la presencia de anticuerpos (Ac) anti-BDNF empeoran la actividad de las neuronas produciéndose de esta forma neurodegeneración.

En cuanto al daño oxidativo, uno de los factores que favorece el desarrollo del Alzheimer es el estrés oxidativo el cual se produce por la aparición de especies reactivas de oxígeno (ERO), ya que éstas promueven la degeneración de las células, y por la acumulación de metales.

Por un lado, las especies reactivas de oxígeno son producidas por las mitocondrias de forma natural. El problema ocurre cuando estos radicales se acumulan ya que van a afectar al ADN mitocondrial y, más tarde, a las neuronas provocando su destrucción.

Por otro lado, el estrés oxidativo también se puede producir porque los metales forman un complejo con la proteína β -amiloide. Este complejo promueve la unión de las proteínas β -amiloides entre sí formando las placas β -amiloides.

Todos estos factores influyen en el inicio y desarrollo de esta patología ya que van a producir daño neuronal.

Sin embargo, es importante destacar que existe un componente genético que predispone a padecer esta enfermedad. Se trata de los genes APOE los cuales están muy implicados sobre todo en la enfermedad de Alzheimer de aparición temprana también llamada Alzheimer hereditario (National Institute on Aging, NIH).

El gen APOE es un transportador de lípidos sobre todo a nivel cerebral por lo que enfermedades cardiovasculares como la diabetes mellitus o la hipercolesterolemia van a afectar a este gen de forma significativa.

El gen APOE tiene tres alelos : APOE2, APOE3 y APOE4 siendo este último el que tiene una mayor importancia en el desarrollo de la enfermedad. El alelo E4 es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer que se encuentra bastante influenciado por diversos factores (figura 7) como el tabaco, el consumo de alcohol y de café... Sin embargo, el alelo E2 es un factor protector de la enfermedad. (Angelopoulou et al., 2021)

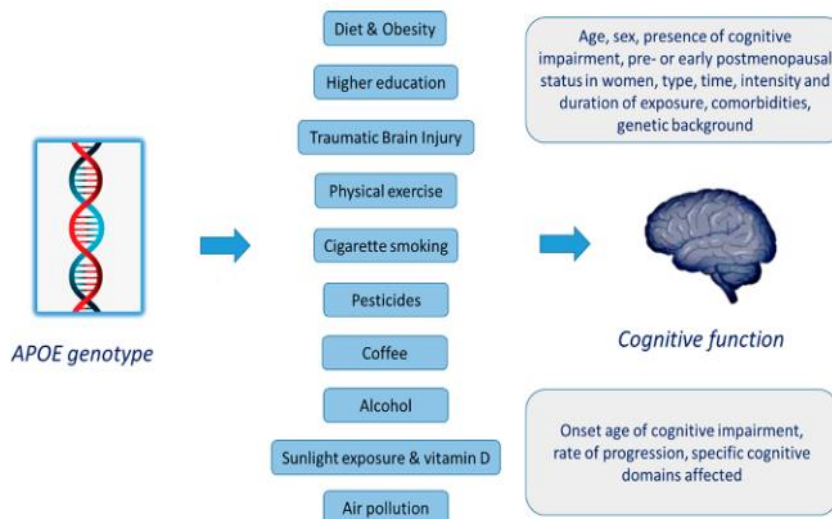


Figura 7. Factores ambientales que afectan al alelo APOE4.

(Angelopoulou et al., 2021)

Esto es debido a que estos alelos se unen de forma diferente a los lípidos por lo que van a presentar una afinidad diferente. Así, el alelo APOE2 tiene una mayor afinidad por los lípidos y contribuye a disminuir el nivel de lípidos en sangre mientras que el alelo APOE4 tiene una menor afinidad por los lípidos por lo que está asociado a la hipercolesterolemia. Además, este alelo también presenta una mayor dificultad para unirse a la proteína β -amiloide lo cual es importante para que se produzca la eliminación de la misma del organismo (Angelopoulou et al., 2021). Al no ser eliminada, se favorece su acumulación, uno de los factores responsables de la enfermedad.

Todo esto demuestra que las personas que poseen el alelo APOE4, aunque sea de forma heterocigótica, tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad en el futuro (Uddin et al., 2019).

1.3.3. Síntomas.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un tipo de sintomatología específica. El síntoma más destacado en esta patología es la pérdida progresiva de la memoria y todo lo relacionado con la actividad cognitiva, es decir, el paciente empieza a olvidar los sucesos más recientes y tiene mayor dificultad para realizar tareas cotidianas. También, se produce una desorientación espacio temporal en la que la persona no es capaz de acordarse cómo ha llegado a un determinado lugar, no sabe dónde se encuentra ni la fecha actual (National Institute on Aging, 2021). Esto ocurre en las primeras fases de la

enfermedad también denominada enfermedad de Alzheimer leve. Además, la persona afectada presenta cambios en el carácter y tiene problemas para expresarse correctamente tanto de forma oral como de forma escrita (Alzheimer's Association, 2022). También, los procesos cognitivos se van agravando por lo que el paciente no es capaz de memorizar nuevos datos y presentará dificultades para reconocer a sus familiares y conocidos. Por otra parte, la persona tiene problemas para distinguir ciertos sonidos u olores ya que el sistema sensorial se va deteriorando. Esto ocurre cuando la patología evoluciona a la fase moderada. Finalmente, en las últimas fases de esta enfermedad el paciente es completamente dependiente de su cuidador/a ya que no puede realizar por sí mismo ninguna actividad, es decir, no es capaz de comunicarse con otras personas ni tampoco puede llevar a cabo tareas simples como el hecho de vestirse. Así, como poseen una movilidad muy reducida, muchos de los pacientes no podrán levantarse de la cama y es de esta forma en la que pasan la última etapa de la enfermedad. A esta se le conoce como enfermedad de Alzheimer grave.

1.3.4. Diagnóstico

El diagnóstico está basado en los síntomas fundamentalmente por lo que es importante saber reconocerlos para establecer el diagnóstico lo más pronto posible. Uno de los métodos que se utilizan es la realización de un test llamado Mini Mental State Examination (MMSE) en el que se mide si la persona presenta problemas cognitivos. Dependiendo de la puntuación que se obtenga, se puede determinar el grado de demencia que presenta el paciente (Lewis and Trempe, 2017). Sin embargo, el hecho de sufrir problemas de memoria no significa siempre que la persona padezca esta enfermedad ya que podría ser debido a otro tipo de demencia o a una patología mental como la depresión (Alzheimer's Association, 2022). Por este motivo, es imprescindible encontrar pruebas diagnósticas más específicas que nos confirmen el resultado. Es por ello que se realizan análisis de sangre y orina con la finalidad de descartar otras enfermedades que pudieran estar causando estos síntomas. También, existen pruebas de imagen que ayudan a diagnosticar la enfermedad. Entre ellas se encuentran la resonancia magnética, la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones (PET) (National Institute on Aging, 2021). Estas técnicas permiten visualizar el estado en el que se encuentra el cerebro y se podrá comparar con un cerebro sano (figura 8).

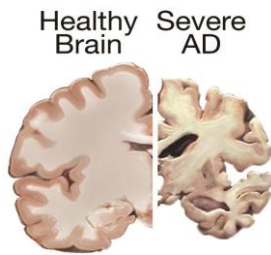


Figura 8. Comparación de cerebro sano y cerebro con enfermedad de Alzheimer grave.

(National Institute on Aging, NIH, 2016)

Por otra parte, existen también biomarcadores que ayudan a diagnosticar la enfermedad. Estos marcadores biológicos se encuentran principalmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la sangre, aunque es más frecuente utilizar el LCR como muestra ya que las proteínas se detectan de forma más precisa que en la sangre. Así, las proteínas detectadas en este fluido biológico y que sirven para diagnosticar la enfermedad son: la β -amiloide, la Tau y la Tau fosforilada (National Institute on Aging, 2022). Estas proteínas son las responsables de formar las placas β -amiloides y los ovillos neurofibrilares, componentes que se encuentran presentes en la enfermedad de Alzheimer.

2. Objetivos de la revisión

El principal objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es la elaboración de una revisión bibliográfica sobre los tratamientos que existen actualmente para tratar dos enfermedades neurodegenerativas que son muy comunes hoy en día: la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

3. Metodología.

La búsqueda de información para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo mediante la utilización de bases de datos como PubMed, Elsevier, Scielo y el catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla entre otras.

En estas bases de datos, se han buscado artículos científicos que fueron publicados entre los años 1997 y 2022; y se han empleado palabras clave como Alzheimer, Parkinson, α -sinucleína, β -amiloide, dopamina que han ayudado a recabar esta información.

Además, se han empleado bases de datos como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA en inglés) para obtener información más específica relacionada con determinados fármacos.

4. Resultados y discusión: Tratamientos para enfermedades neurodegenerativas.

4.1 Tratamientos para la enfermedad de Parkinson.

A día de hoy, la enfermedad de Parkinson es incurable, pero existen tratamientos que ayudan a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estos tratamientos tienen como objetivo tratar los síntomas provocados por esta patología y se pueden agrupar en: tratamientos clásicos y tratamientos nuevos.

Tratamientos clásicos: son aquellos cuya utilización se inició hace más de 50 años.

- ★ Técnicas quirúrgicas. Fueron las más utilizadas entre los años 1950 y 1960 ya que permitían disminuir los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Entre ellas, la técnica más utilizada fue la talamotomía. Sin embargo, estas operaciones quirúrgicas dejaron de ser utilizadas ya que suponían un riesgo importante para la salud del paciente y, también, debido a la incorporación de medicamentos que proporcionaban mejores resultados (Arredondo-Blanco et al., 2018).
- ★ Fármacos. Estos medicamentos empezaron a utilizarse después de las intervenciones quirúrgicas y se pueden clasificar según su mecanismo de acción en:
 - Medicamentos que incrementan la acción dopaminérgica. Estos, a su vez, se dividen en tres grupos:
 - Precusores de la dopamina. Es el principal fármaco de este grupo y empezó a utilizarse a partir del año 1960: la levodopa. También llamada L-DOPA (L- 3,4 dihidroxifenilalanina), es una sustancia química que al ser metabolizada en el organismo por la enzima descarboxilasa se transforma en dopamina (Dushanova, 2012). Es necesario administrar este precursor ya que la dopamina es una sustancia que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) por lo que no llegaría nunca al cerebro y no podría actuar sobre las neuronas. Sin embargo, la levodopa se suele administrar junto a inhibidores de la DOPA descarboxilasa como carbidopa o benserazida ya que si se administra sola será metabolizada antes de atravesar la BHE por lo que las cantidades de dopamina que se conseguirían en el SNC serían ínfimas y la eficacia del tratamiento sería casi nula ya que se necesitarían mayores cantidades de levodopa para obtener el mismo efecto.

Este fármaco se emplea para tratar los síntomas motores como el temblor o la rigidez aunque presenta ciertos efectos secundarios como náuseas o hipotensión ortostática (Gómez Ayala, 2007). A pesar de que es un tratamiento muy eficaz, su uso prolongado puede provocar la aparición de algunos síntomas motores como las discinesias las cuales aparecen al cabo de 5 años de haber comenzado el tratamiento con levodopa y agravan los periodos on-off de la enfermedad.

- Agonistas de la dopamina. Son fármacos que van a actuar sobre los receptores dopaminérgicos. Existen 5 tipos de receptores: D1, D2, D3, D4 y D5 pero los fármacos agonistas de la dopamina van a estimular a los receptores D1 y, especialmente, a los receptores D2. Estos fármacos son muy utilizados porque la probabilidad de que se produzcan discinesias es mucho más baja que con el uso de la levodopa. Los agonistas de la dopamina se dividen en dos grupos principalmente: los derivados ergóticos y los derivados no ergóticos (Gómez Ayala, 2007).

Fármacos como la bromocriptina, cabergolina, lisurida y pergolida son derivados ergóticos que se utilizan en la enfermedad de Parkinson en monoterapia o con levodopa. No obstante, estos fármacos pueden provocar valvulopatía cardíaca por lo que han sido reemplazados por derivados no ergóticos como la apomorfina o el ropinirol (Dushanova, 2012).

- Inhibidores metabólicos de la dopamina. En este grupo tenemos dos clases: los inhibidores de la MAO-B (monoaminoxidasa B) y los inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa).

Los inhibidores de la MAO-B son fármacos que van a impedir la acción de la enzima monoaminoxidasa B ya que se encargan de inhibirla. Esta enzima (MAO-B) es la responsable de metabolizar la L-DOPA por lo que su inhibición producirá un aumento de levodopa. A este grupo pertenecen la selegilina y la rasagilina. Ambos fármacos actúan sobre los síntomas y pueden utilizarse en monoterapia en fases iniciales de la enfermedad. La diferencia entre estos dos medicamentos es el efecto neuroprotector, es decir, la capacidad que tiene el fármaco para evitar la destrucción de las neuronas dopaminérgicas. Este efecto ha sido demostrado en la rasagilina pero no en la selegilina (Dushanova, 2012).

Los inhibidores de la COMT son medicamentos que no van a permitir que la enzima catecol-O-metiltransferasa actúe puesto que van a inhibir su acción. Esta enzima (COMT) se encarga de metabolizar a la levodopa y, por tanto, a la dopamina. Los fármacos más utilizados de este grupo son la tolcapona y la entacapona las cuales se suelen utilizar junto a levodopa y carbidopa/benserazida ya que van a aumentar la vida media de la L-DOPA incrementando también de esta forma su biodisponibilidad. También tiene un especial interés la asociación de estos medicamentos ya que son capaces de mejorar los periodos “on-off”. Como se ha mencionado anteriormente, el aumento de la vida media de levodopa contribuye a tener unas concentraciones en sangre más estables de esta sustancia por lo que se reducirán, debido a menores variaciones en las concentraciones de L-DOPA, los periodos off. (Dushanova, 2012)

- Medicamentos que reducen la acción colinérgica. En este grupo tenemos a los anticolinérgicos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) bloqueando a los receptores muscarínicos. De esta forma, se impide la acción de la acetilcolina en estos receptores. Sin embargo, no se sabe muy bien cuál es la actividad farmacológica de estos fármacos por lo que se van a utilizar principalmente en personas de edad no avanzada que no presentan problemas cognitivos, ya que uno de los efectos adversos de los anticolinérgicos es que pueden agravarlos, y que padecen casi exclusivamente temblor (Dushanova, 2012). A este grupo pertenecen los fármacos trihexifenidilo, biperideno y prociclidina (Gómez Ayala, 2007).
- Amantadina. Es un fármaco que tiene dos indicaciones: tratar la sintomatología de la gripe, puesto que es un antiviral, y la de la enfermedad de Parkinson. No se conoce exactamente cuál es el mecanismo de acción para esta última indicación aunque se sabe que inhibe a los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). Por otra parte, sí se conoce que la actividad farmacológica de este medicamento es estimular la liberación de neurotransmisores como la dopamina mejorando ciertos síntomas como la bradicinesia y la rigidez (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2019).

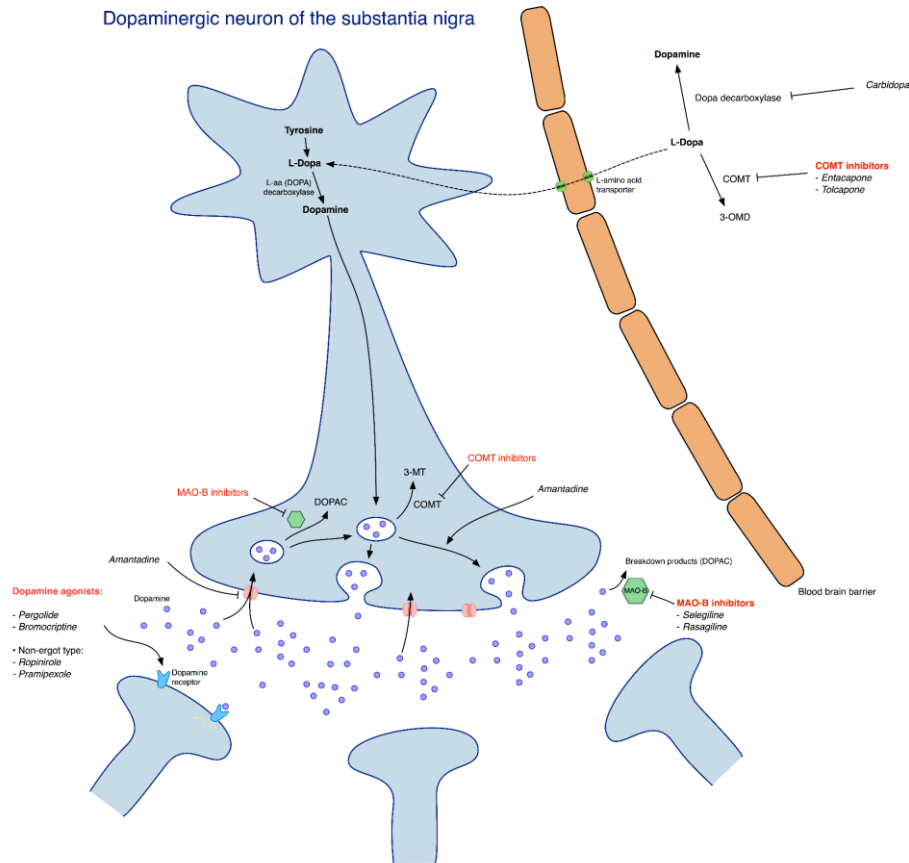


Figura 9. Fármacos para tratar la enfermedad de Parkinson (Luigi, 2014)

A medida que avanza la enfermedad de Parkinson, los tratamientos farmacológicos anteriormente mencionados (Figura 9) no pueden paliar los síntomas sin que se produzca un aumento considerable de los efectos adversos, debido a que se estrecha la ventana terapéutica, por lo que la calidad de vida del paciente también se verá afectada. Todo esto hace que se busquen terapias alternativas que sean capaces de mitigar los síntomas.

Tratamientos nuevos. Destacan principalmente cuatro:

- **Bomba de levodopa/carbidopa.** Se utiliza en pacientes que aún son sensibles a los efectos de la levodopa pero cuyos síntomas motores son graves y no pueden ser controlados con las dosis habituales de L-DOPA. Este método consiste en administrar el fármaco en forma de gel directamente en el intestino a través de una bomba (Martínez-Fernández et al., 2016). Esta terapia tiene dos ventajas:

- 1) Los principios activos serán directamente liberados en el intestino por lo que se evita el paso gástrico. Todo esto mejora la absorción del fármaco.

2) Al infundir el fármaco, se obtienen concentraciones plasmáticas más estables en comparación con la administración de los mismos principios activos por vía oral. El hecho de tener niveles en sangre más constantes del fármaco ha demostrado que tiene efectos beneficiosos ya que disminuyen las discinesias y se tiene un mejor control de los periodos off (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2021).

Esta terapia, además de tratar los síntomas motores, también es capaz de tratar los síntomas no motores.

- Bomba de apomorfina. Esta terapia se va a utilizar en pacientes que padecen los mismos síntomas que los anteriores pero el funcionamiento de este dispositivo es algo diferente. Consiste en administrar apomorfina, un agonista de los receptores de la dopamina, de forma constante por vía subcutánea. Se emplea este principio activo en estos pacientes ya que los síntomas van a mejorar rápidamente puesto que al administrarse subcutáneamente la absorción es casi inmediata y por tanto el efecto también. El inconveniente es que la duración del efecto es de apenas una hora (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2020).

Asimismo, la apomorfina también puede ser administrada en el organismo a través de inyecciones subcutáneas (Martínez-Fernández et al., 2016). Estas inyecciones se realizarán cuando los pacientes empiecen a notar los síntomas pertenecientes al periodo off (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2020).

- Estimulación cerebral profunda. Es un tratamiento que se utiliza en pacientes en los que la toma de levodopa es eficaz para tratar los síntomas pero los efectos adversos derivados de la misma no pueden ser tratados con terapia farmacológica por lo que se requiere cirugía. Este tipo de terapia consiste en colocar electrodos en las zonas del cerebro involucradas en la locomoción. Estos electrodos van a emitir pequeñas descargas eléctricas que inhiben los impulsos nerviosos provenientes del núcleo subtalámico, el globo pálido interno y el núcleo ventral del tálamo y esto producirá una mejora de los trastornos motores por lo que esto permitirá reducir la dosis del resto de fármacos. Sin embargo, se pueden poner de manifiesto efectos secundarios como la depresión la cual es causada por el conocido “síndrome hipodopaminérgico” (Martínez-Fernández et al., 2016) que tiende a aparecer cuando disminuyen las concentraciones de dopamina en sangre. Por otra parte, esta intervención tiene una

serie de riesgos como la contaminación de los electrodos introducidos o la hemorragia cerebral. (Pérez Egea, 2010)

- Ultrasonido focal de alta intensidad (HIFU). Esta terapia consiste en aplicar ondas sonoras en determinadas regiones del cerebro para tratar los síntomas de la enfermedad que no pueden ser controlados con fármacos. Estas ondas van a incidir en ciertas zonas del cerebro donde producirán daños. Dependiendo de la región del cerebro que se trate, tenemos dos procesos: la talamotomía y la subtalamotomía. La talamotomía por HIFU es una técnica que consiste en provocar daños en el tálamo. Con este método, solo se podrán suprimir los temblores. No obstante, la subtalamotomía por HIFU es una técnica en la que los daños se van a provocar en el núcleo subtalámico y que permite no sólo eliminar los temblores sino también otros síntomas como la acinesia (Centro Integral de Neurociencias HM Cinac, 2022).

La ventaja de esta terapia que la diferencia de la anterior es que no se requiere cirugía y que se eliminan todas las complicaciones ligadas a la intervención quirúrgica tales como la hemorragia.

En cuanto a las técnicas quirúrgicas, éstas se suelen utilizar cuando las anteriores no han dado los resultados esperados. Aunque inicialmente fueron desplazadas debido a la introducción de determinados fármacos, las intervenciones quirúrgicas se reanudaron debido a que los síntomas de esta patología persistían a pesar del tratamiento farmacológico (Arredondo-Blanco et al., 2018). No obstante, estas técnicas fueron mejoradas y entre las que se utilizan actualmente tenemos la palidotomía, la subtalamotomía y la estimulación cerebral profunda (ECP) la cual ya ha sido mencionada anteriormente.

La palidotomía consiste en realizar una lesión en el glóbulo pálido interno con el fin de disminuir la actividad que se produce en el mismo y que es la causante de los síntomas (Guridi et al., 2004) mientras que la subtalamotomía se fundamenta en la realización de una lesión en el núcleo subtalámico. Esta última puede ser unilateral o bilateral.

4.2. Tratamientos para la enfermedad de Alzheimer.

A continuación, se van a clasificar cronológicamente los distintos tratamientos que existen actualmente para la enfermedad de Alzheimer en función de su mecanismo de acción.

Fármacos clásicos: son aquellos cuya aprobación por la Agencia Europea del Medicamento fue concedida hace veinte años o más.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina)

El donepezilo, la rivastigmina y la galantamina son fármacos que fueron autorizados por la Agencia Europea del Medicamento en 1997, 1998 y 2000 respectivamente (Dekker et al., 2019). Su mecanismo de acción consiste en inhibir a la acetilcolinesterasa. Además, la rivastigmina también es capaz de inhibir a otra enzima, la γ -butirilcolinesterasa. La enzima acetilcolinesterasa tiene como función hidrolizar la acetilcolina en ácido acético y colina. Al ser inhibida por estos medicamentos, la acetilcolina no podrá ser descompuesta y se acumulará. Esta acumulación es positiva ya que en esta enfermedad hay bajos niveles de acetilcolina. Este grupo de fármacos se utilizará en pacientes que padezcan esta enfermedad de forma leve a moderadamente grave. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016).

Antagonista del receptor NMDA (Memantina)

La memantina es un fármaco aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en 2002 (Dekker et al., 2019) que se utiliza en pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020). Su mecanismo de acción consiste en bloquear los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). En esta patología, se produce una desregulación de los niveles de glutamato, es decir, este neurotransmisor está en exceso. La activación de los receptores NMDA debida a la unión del glutamato va a provocar que los iones Mg^{2+} ya no bloqueen estos receptores y todo esto causa la apertura de canales iónicos sobre todo de canales de calcio aumentando así el calcio intracelular. Este exceso de calcio intracelular va a producir daño neuronal y “ruido” en la neurona. Este “ruido” disminuye la potenciación a largo plazo (LTP) ya que no se pueden detectar las señales de calcio (Carretero Colomer, 2004). Sin embargo, en condiciones no patológicas el ruido no es tan intenso por lo que

las señales sí son detectadas y éstas estimulan la LTP, la cual está relacionada con la memoria (figura 10).

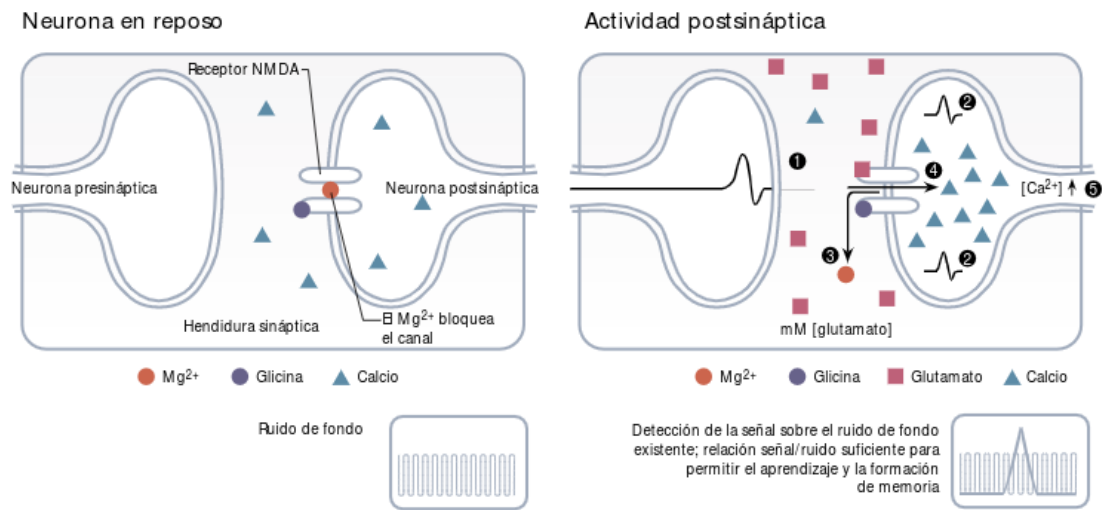


Figura 10. Transmisión de glutamato en condiciones normales.

(Carretero Colomer, 2004).

Por tanto, la función de este fármaco es impedir la activación anormal de estos receptores lo que hará que los canales de Ca^{2+} no se abran y, por tanto, no se produzca el aumento de calcio intracelular ni todos los efectos tóxicos (como la formación de especies reactivas de oxígeno) que esto conlleva (Flores-Soto et al., 2012). Además, este medicamento también ayuda a restaurar la transmisión de glutamato que se produce en condiciones no patológicas. No obstante, la memantina es un tratamiento sintomático y no cura la enfermedad de Alzheimer.

Fármacos nuevos: son aquellos que aun no han sido autorizados por la Agencia Europea del Medicamento.

Eliminación de la proteína β -amiloide (Aducanumab y Lecanemab)

- Aducanumab

Como ya sabemos, la proteína β -amiloide es una de las responsables de esta patología por lo que medicamentos orientados a eliminarla van a retrasar el avance de la misma. Así, el medicamento que ha sido aprobado en Estados Unidos hasta el momento es el Aducanumab, un anticuerpo monoclonal de IgG cuyas dianas son los agregados de proteínas β -amiloides. El mecanismo de acción del Aducanumab es la eliminación de las

proteínas β -amiloides mediante la fagocitosis. No obstante, aunque este fármaco ha sido autorizado por la FDA (Food and Drug Administration) en 2021, a pesar de la controversia producida con respecto a la mejoría del deterioro cognitivo (Fierce Pharma, 2021), no lo ha sido por la EMA (European Medicines Agency) ya que no se ha podido demostrar que la desaparición de los agregados β -amiloides estuviesen relacionados con una mejora de los síntomas, es decir, no hay una clara relación causa-efecto. Además, el otro motivo por el que ha sido rechazado la administración de este medicamento en pacientes con Alzheimer es que los riesgos son superiores a los beneficios que pueden ocasionar por lo que, de esta forma, se considera que el medicamento no reúne las características necesarias para ser empleado en estos pacientes (Agencia Europea del Medicamento, 2021).

- Lecanemab

Este fármaco también es un anticuerpo monoclonal como el anterior y tiene el mismo mecanismo de acción: eliminar la proteína β -amiloide del cerebro. Sin embargo, la diferencia con respecto al anterior es que ha demostrado que produce beneficios en pacientes afectados por esta enfermedad en las etapas iniciales de la misma. Es decir, la administración de lecanemab en estos pacientes hizo que la enfermedad no avanzara tan rápidamente produciendo de esta manera que se ralentizase el deterioro cognitivo. Aunque este medicamento está en fase tres de los ensayos clínicos y no cura la enfermedad, es el único fármaco que existe actualmente que podría ser capaz de retrasar el desarrollo de la misma. No obstante, no se conoce los efectos que puede provocar la administración de lecanemab a largo plazo ya que el estudio que se ha llevado a cabo tuvo una duración de un año y medio y solo se midieron los beneficios que produjo durante ese periodo de tiempo. Además, tampoco se sabe si este estudio es eficaz en personas que padecen de enfermedad de Alzheimer moderada o grave puesto que el estudio fue realizado en pacientes que sufrían la enfermedad de forma leve (Alzheimer's Research UK, 2022). Por otra parte, entre las desventajas de lecanemab se encuentran la de sufrir una inflamación o hemorragia en el cerebro. Este efecto adverso llamado ARIA (anomalías de imagen relacionadas con el amiloide) se produjo en poco más del 20% de la población estudiada. Sin embargo, la ARIA también fue experimentada en casi el 10% de los pacientes que recibieron el placebo. Otro de los inconvenientes que presenta es su forma de administración la cual ha sido, hasta el momento, mediante infusión intravenosa

cada dos semanas lo que supone desplazamientos frecuentes al hospital por parte del paciente.

Pese a que deben realizarse estudios que midan la relación beneficio/riesgo del fármaco y que el mismo no ha sido aun aprobado por los diferentes organismos de salud (Alzheimer's Research UK, 2022), es evidente que los resultados de este ensayo son esperanzadores para las personas que padecen esta enfermedad ya que supone un gran avance con respecto a los tratamientos que existen actualmente para tratar esta patología.

5. Conclusiones.

Las enfermedades neurodegenerativas que han sido objeto de estudio en este Trabajo de Fin de Grado afectan a una parte importante de la población. Los síntomas que provocan estas patologías empeoran la calidad de vida de las personas que las sufren y, también, la de los familiares/cuidadores que se hacen cargo de las mismas.

Tras haber realizado la revisión bibliográfica de los tratamientos que existen actualmente para tratar la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, se puso de manifiesto que ninguno es capaz de erradicarla completamente. Además, también queda reflejado la importancia de la búsqueda de biomarcadores efectivos que nos ayuden a diagnosticar precozmente estas enfermedades y de tratamientos y/o terapias que nos ayuden a tratar las mismas de forma más efectiva.

Por este motivo, es imprescindible la labor que realizan los científicos y es muy importante que se continúe investigando con el fin de hallar técnicas que nos faciliten la detección de estas patologías y tratamientos que logren curar o al menos evitar el desarrollo de estas enfermedades.

6. Bibliografía.

Acera A, Gómez-Esteban JC, Murueta-Goyena A, Galdos M, Azkargorta M, Elortza F et al. Potential Tear Biomarkers for the Diagnosis of Parkinson's Disease-A Pilot Study. *Proteome*. 2022; 10(1): 1-15.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Amantadine Level 100 mg cápsulas duras [en línea]. [Consultado en agosto 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/44541/FT_44541.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica APO-go PEN 10 mg/ml solución inyectable [en línea]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63893/FT_63893.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Apomorfina Kalceks 5 mg/ml solución para perfusión [en línea]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85726/FT_85726.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Donepezilo CINFA 10 mg comprimidos EFG [en línea]. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73152/FT_73152.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Duodopa 20 mg/mL + 5 mg/ml gel intestinal [en línea]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66547/FichaTecnica_66547.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Galantamina CINFA 16 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG [en línea]. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77289/FT_77289.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Memantina CINFA 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG [en línea]. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77539/FT_77539.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rivastigmina NORMON 1,5 mg cápsulas duras EFG [en línea]. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76049/FT_76049.html

Agencia Europea del Medicamento. Refusal of the marketing authorisation for Aduhelm (aducanumab) [en línea]. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab_en.pdf

Agencia Europea del Medicamento. Resumen del EPAR para el público general. DaTSCAN [en línea]. [Consultado en agosto 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/datscan-epar-summary-public_es.pdf

Alzheimer's Association. Las 10 señales [en línea]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/las-10-senales>

Alzheimer's Research UK. New hope as Alzheimer's drug slows memory decline in phase 3 trial [en línea]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.alzheimersresearchuk.org/new-alzheimers-drug-lecanemab-successful-in-phase-3-clinical-trial/>

Angelopoulou E, Paudel YN, Papageorgiou SG, Piperi C. APOE Genotype and Alzheimer's Disease: The Influence of Lifestyle and Environmental Factors. ACS Chem Neurosci. 2021; 12: 2749-2764.

Arredondo-Blanco K, Zerón-Martínez R, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. Gac Med Mex. 2018; 154(6): 719-726.

Avila-Luna A, Bueno-Nava A. Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal. Invest Discap. 2014; 3(1): 19-24.

Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. Rev Biomed. 2000; 11(1): 39-60.

Barrera-Ocampo A, Lopera F. Inmunoterapia beta-amiloide: ¿la esperanza para la enfermedad de Alzheimer?. Colomb Med. 2016; 47(4): 203-212.

Bashkatova V, Alam M, Vanin A, Schmidt WJ. Chronic administration of rotenone increases levels of nitric oxide and lipid peroxidation products in rat brain. Exp Neurol. 2004; 186(2): 235-241.

Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present and Future. *INS*. 2017; 23: 818-831.

BruceBlaus. Comparación de neurona sana y neurona con placa β -amiloide. 2013. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0017_AlzheimersDisease.png?uselang=es

Bryant K. Proceso de formación del péptido β -amiloide. 2021. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: <https://www.flickr.com/photos/mentalblock/51379633343>

Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3): 1-28.

Cannon T, Gruenheid S. Microbes and Parkinson's disease: from associations to mechanisms. *Trends Microbiol*. 2022; 30(8): 749-760.

Carretero Colomer M. Memantina-un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. *Offarm*. 2004; 23(1): 108-112.

Carvajal Carvajal C. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Med Leg Costa Rica*. 2016; 33(2): 104-122.

Centro Integral de Neurociencias HM Cinac. Talamotomía del Temblor Esencial [en línea]. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: <https://www.hmcinac.com/especialidades/talamotomia-temblor-esencial>

Contreras N, Quiñones Molina R, Molina H, Ohye C, Ortega I. Palidotomía posteroventral guiada por planeamiento quirúrgico y microrregistro como tratamiento de la enfermedad de Parkinson severa. *Rev Argent Neuroc*. 1997; 11(4): 227-230.

Dekker MJHJ, Bouvy JC, O' Rourke D, Thompson R, Makady A, Jonsson P et al. Alignment of European Regulatory and Health Technology Assessments: A Review of Licensed Products for Alzheimer's Disease. *Front Med*. 2019; 6:1-9.

Dushanova J. Mechanisms in Parkinson's Disease-Models and Treatments. Rijeka: InTech; 2012.

Elizondo-Cárdenas G, Déctor-Carrillo MA, Martínez-Rodríguez HR, Martínez-de Villarreal L, Esmer-Sánchez MC. Genética y la enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades. Med Univer. 2011; 13(51): 96-100.

Federación Española de Parkinson. Conoce la enfermedad [en línea]. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: <https://www.esparkinson.es/espacio-parkinson/conocer-la-enfermedad/>

Fierce Pharma. Biogen's aducanumab crosses FDA finish line just in time to save its business. 2021 [en línea]. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: <https://www.fiercepharma.com/pharma/biogen-fda-aducanumab-decision>

Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. Neurología. 2012; 27(5): 301-310.

Gómez Ayala AE. Enfermedad de Parkinson-Abordaje terapéutico y farmacológico. Offarm. 2007; 26(5): 70-78.

Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. Rev Cuba Invest Bioméd. 2002; 21(4): 253-261.

Guridi J, Rodríguez-Oroz MC, Manrique M. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. Neurocirugía. 2004; 15(1): 5-16.

Hampton L. Síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson. 2022. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://www.physio-pedia.com/File:Parkinson_disease_sympoms.png#file

Kang JH, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Siderowf A, Caspell C, Coffey CS et al. Association of Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 1-42, T-tau, P-tau₁₈₁, and α -Synuclein Levels With Clinical Features of Drug-Naive Patients With Early Parkinson Disease. JAMA Neurol. 2013; 70(10): 1277-1287.

Kelson. Molécula de dopamina. 2004. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Molecule_dopamine.png

Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*. 2019; 103(4): 627-641.

Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017; 15(1): 1-8.

Kolarova M, García-Sierra F, Bartos A, Ricny J, Ripova D. Structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer Disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2012; 2012:1-13.

Lewis TJ, Trempe CL. *The End of Alzheimer's: The Brain and Beyond*. 2^a ed. Londres: Elsevier; 2017.

Liu J, Liu W, Li R, Yang H. Mitophagy in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Treatment. *Cells*. 2019; 8(7): 1-19.

López Pardo P. Parkinsonismo inducido por fármacos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019; 54(3): 181-183.

Luigi AM. Fármacos para tratar la enfermedad de Parkinson. 2014. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pharmacological_treatment_of_Parkinson%27s_disease.png#filelinks

Marín D, Carmona H, Ibarra M, Gámez M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2018; 50(1): 79-92.

Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro A, Ángel Obeso J. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Med Clin Condes*. 2016; 27(3): 363-379.

Natale G, Ryskalin L, Morucci G, Lazzeri G, Frati A, Fornai F. The Baseline Structure of the Enteric Nervous System and Its Role in Parkinson's Disease. *Life*. 2021; 11(8):1-20.

National Institute on Aging. Comparación de cerebro sano y cerebro con enfermedad de Alzheimer grave. 2016. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: <https://www.flickr.com/photos/nihgov/24239522109>

National Institute on Aging. Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer [en línea]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/hoja-informativa-sobre-enfermedad-alzheimer#signos>

National Institute on Aging. How Biomarkers Help Diagnose Dementia [en línea]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/how-biomarkers-help-diagnose-dementia>

National Institute on Aging. Representación artística de placas β -amiloides (color marrón) y ovillos neurofibrilares (color azul). 2017. [Consultado en octubre 2022]. Disponible en: <https://www.flickr.com/photos/nihgov/38686503251>

Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ et al. Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *Ann Neurol.* 2012; 72(6): 893-901.

Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y salud [en línea]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/ageing-and-health>

Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy.* Londres: Whittingham and Rowland;1817.

Pérez Egea R. Estimulación cerebral profunda: posibles aplicaciones en los trastornos adictivos. *Trastor adict.* 2010; 12(4): 144-147.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29(13): 1583-1590.

Raja K, Ramrakhia S, Dev K, Shahid W, Sohail H, Memon MK et al. The Risk Factors for the Wearing-Off Phenomenon in Parkinson's Disease. *Cureus.* 2020; 12(9): 1-4.

Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological α -Synuclein in Gastrointestinal Tissues from Prodromal Parkinson Disease Patients. *Ann Neurol.* 2016; 79(6): 940-949.

Uddin MS, Kabir MT, Al Mamun A, Abdel-Daim MM, Barreto GE, Ashraf GM. APOE and Alzheimer's Disease: Evidence Mounts that Targeting APOE4 may Combat Alzheimer's Pathogenesis. *Mol Neurobiol.* 2019; 56(4): 2450-2465.

Vaamonde Gamo J, Cabello JP, Gallardo Alcañiz MJ, Flores Barragan JM, Carrasco García de León S, Ibañez Alonso RE. Bloqueos de la marcha sin respuesta al estímulo dopaminérgico con apomorfina en pacientes parkinsonianos graves. *Neurología*. 2010; 25(1): 27-31.