

e-ISSN: 2954-4122

Indexada en: Embase/Excerpta Medica,  
EBSCOhost, Scopus, SJCR, CINAHL, SciELO,  
Latindex, Biblat, CONAHCYT

# Archivos de Neurociencias

Volumen 29. Número 4, Octubre-Diciembre 2024

[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA



PERMANYER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Comité editorial Archivos de Neurociencias

## Director General



### Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora

**Dirección general**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México

## Comité Editorial



### Dra. Fabiola Eunice Serrano Arias

**Presidencia**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México



### Ramiro Gilberto Ruiz García

**Vicepresidencia**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México



### Dr. Rodrigo Uribe Pacheco

**Editor en jefe**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México



### Dra. Elizabeth León Manriquez

**Editora Ejecutiva**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México

## Co-editores



### Ing. Laura Elena Granados Valdez

**Publicaciones científicas**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México



### Ing. Mario Orlando Solis Solis Enseñanza

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México

## Editores Asociados

### Dr. Raúl Medina Rioja

Urgencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México

### Dr. Sabino Luzzi

Neurocirugía, University of Pavia  
Pavia, Italia

### Dr. Ulises Coffeen

Neurociencia traslacional, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz  
Ciudad de México, México

### Dra. Hamidreza Ghodsi

Neurología, University of California San Diego  
San Diego, EE.UU

### Dr. Luis Rafael Moscote Salazar

Síntesis de evidencia, Grupo Colombiano de Investigación Clínica en Neurointensivismo  
Cartagena, Colombia

### Dr. Javier Galnares Olalde

Cefaleas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México

### Dr. Sergio Andrés Castillo Torres

Neurología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Ciudad de México, México

### Dr. Ignacio Mesina

Departamento de Neurocirugía, Computational Neuroscience Outcome Center, Brigham & Women's Hospital  
Boston, EE.UU.

## Editores Eméritos

### Dr. José Humberto Mateos Gómez

Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México

### Dra. Teresa Corona Vázquez

Clinica de desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México

### Dr. Julio Sotelo Morales

Laboratorio de Neurología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Ciudad de México, México

Para consultar los tipos de artículos que recibe la revista y someter un manuscrito, por favor dirijase:

<https://publisher.archivosneurociencias.permanyer.com>



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

**Permalyer México**

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
mexico@permalyer.com

**Permalyer**

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permalyer@permalyer.com



www.permalyer.com

**ISSN:** 2954-4122

**Ref.:** 10199AMEX244

**Reproducciones con fines comerciales**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Archivos de Neurociencias es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons*  
CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor en jefe no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permalyer.

# Archivos de Neurociencias

www.archivosdeneurociencias.mx

VOLUMEN 29 - NÚMERO 4

## Contenido

### EDITORIAL

Conoce al editor: Raúl Medina-Rioja 121  
*Raúl Medina-Rioja*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Síndrome de médula anclada, secundario a reparación quirúrgica de espina bífida posnatal vs. *in utero* 122  
*Rodrigo Gómez-Rosiles, Felipe Chavelas-Ochoa y Renata Miranda-Echevarría*

Análisis de impacto presupuestario del uso de ocrelizumab en personas con esclerosis múltiple 129  
*Mario Medina-Céspedes, Luis G. Jiménez-Herrera, Eugenia Cordero-García y Miguel Barboza-Elizondo*

La administración de melatonina no muestra efectos sobre la depresión y la ansiedad en la enfermedad de Parkinson: estudio piloto 139  
*Daniela L.C. Delgado-Lara, Genaro G. Ortiz, Héctor A. González-Usigli, G. Viviana González-Enríquez, Efraín Chavarría-Avila y Blanca M. Torres-Mendoza*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Revisión exploratoria sobre los tratamientos experimentales para la enfermedad de Parkinson: terapias de precisión y de amplio espectro 146  
*Cesarina L. Torres-Vásquez, Diana P. Romero-Terán, Arturo Abundes-Corona, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante y Ana J. Hernández-Medrano*

### SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Demencia mixta: modelos animales de experimentación y tratamientos 161  
*Enrique García-Alfonso y Yanier Núñez-Figueroa*

### REPORTE DE CASOS

Miopatía inflamatoria de inicio tardío asociada con anticuerpos anti-Ro52 sin afectación pulmonar. Reporte de caso 171  
*Mitzi G. Márquez-Vargas, Ángel Escamilla-Ramírez, Gina González-Calderón, Juan C. López-Hernández, Javier Galnares-Olalde y Edwin S. Vargas-Cañas*

Estigma de COVID persistente en servicios de salud de las fuerzas armadas mexicanas 177  
*Manuel R. Barojas-Álvarez y Alma R. Martínez-Rosas Tratamiento con cannabinoides para la demencia rápidamente progresiva*

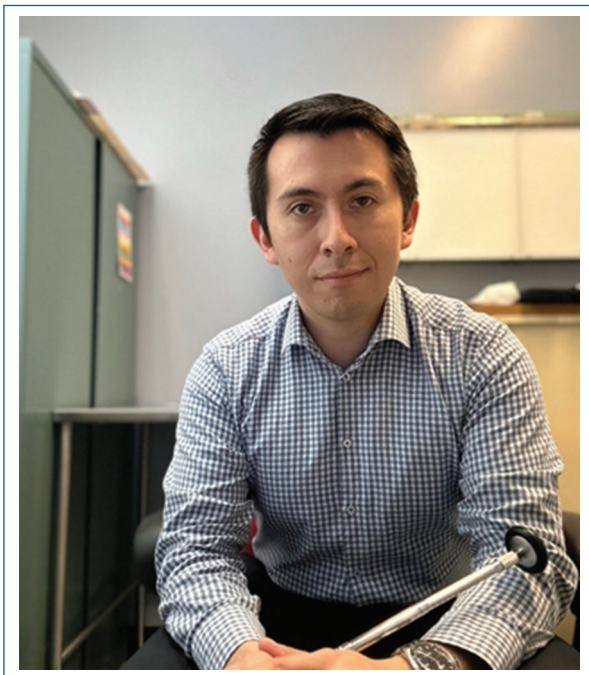
Tratamiento con cannabinoides para la demencia rápidamente progresiva 181  
*Mareli Vázquez-Barreto, Julián Celedón-Suárez, Héctor M. Tapia-Hernández y Ulises Coffeen*

## Conoce al editor: Raúl Medina-Rioja

### Meet the editor: Raúl Medina-Rioja

Raúl Medina-Rioja 

Departamento de Medicina, Sunnybrook Health Sciences Centre and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá



Incluso antes de la facultad de medicina, me cautivaba el cerebro y sus misterios. Durante mi primer año en la Universidad Nacional Autónoma de México, encontré a la neuroanatomía fascinante, lo cual me llevó a considerar una carrera en psiquiatría y neurología. No obstante, fue durante mi segundo año, mientras asistía a clases de neurofisiología con el Profesor Oscar Prospero-García (a quien aún considero el mejor maestro que he tenido), cuando me di cuenta de mi verdadera vocación como neurólogo (Fig. 1).

Durante mis estudios de medicina, también tuve la oportunidad de hacer una rotación clínica en el

Departamento de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Graz (Austria) donde conocí al Profesor Thomas Gatteringer (que, por aquel entonces, aún estaba en formación), cuyo apoyo y conocimiento a lo largo de todos estos años han sido invaluable.

Tras terminar la facultad de medicina, completé dos años de formación en medicina interna (el requisito mínimo en México para postularse a una residencia en neurología), y por suerte, fui seleccionado para continuar mi formación en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en México. Allí tuve el privilegio de tener como profesores a algunos de los mejores clínicos que he conocido, pero lo mejor fue poder compartir muchos recuerdos con increíbles colegas y compañeros de residencia, a quienes siempre consideraré mis amigos y que ahora son excelentes neurólogos.

En la actualidad, estoy realizando una alta especialidad en Neurología Cognitiva y Trastornos del Movimiento en *Sunnybrook Health Sciences* y la Universidad de Toronto en Canadá. Mi objetivo es convertirme en un experto en demencias y enfermedades neurodegenerativas, sobre todo, en casos complejos donde el deterioro cognitivo podría ser solo la punta del iceberg de trastornos más complejos.

Cuando termine, me gustaría volver a México y enfocar mi carrera en educación médica. Creo que hay mucho trabajo importante por hacer en el campo de las demencias y México tiene grandes oportunidades, no solo a nivel clínico, sino también en los campos de la investigación y la mejora de la atención a los pacientes.

En mi tiempo libre, disfruto del ciclismo de montaña, leer, tocar el bajo y escuchar música.

#### Correspondencia:

Raúl Medina-Rioja

E-mail: raulmedinarioja@gmail.com

Fecha de recepción: 20-05-2024

Fecha de aceptación: 13-06-2024

DOI: 10.24875/ANC.M24000017

Disponible en línea: 16-12-2024

Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):121

[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

## Síndrome de médula anclada, secundario a reparación quirúrgica de espina bífida posnatal vs. in utero

### Tethered spinal cord syndrome secondary to posnatal repair of spina bifida vs. in utero

Rodrigo Gómez-Rosiles<sup>1</sup>, Felipe Chavelas-Ochoa<sup>2\*</sup> y Renata Miranda-Echevarría<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Práctica privada; <sup>2</sup>Dirección de Neurocirugía, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer Dr. Felipe Núñez Lara México. Santiago de Querétaro, Qro. México

#### Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de médula anclada secundario a la reparación de la espina bífida in utero o posnatal plantea desafíos clínicos significativos, manifestándose con síntomas que abarcan aspectos neurológicos, ortopédicos y urológicos.

**Objetivo:** Determinar la incidencia del anclaje medular en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas para corregir disrafismos espinales abiertos utilizando tanto la técnica extraterina como la intrauterina. **Método:** El presente estudio se realizó con la base de datos de todos los pacientes con disrafismos espinales que fueron sometidos a intervención quirúrgica en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en la ciudad de Querétaro, México, desde el año 2011 hasta el 2023.

**Resultados:** Se encontró una incidencia de síndrome de médula anclada secundario del 3.87% en los pacientes intervenidos de manera prenatal y del 3.32% en los intervenidos posnatalmente. El presente estudio revela una mayor incidencia de síndrome de médula anclada secundario en pacientes sometidos a reparación de los disrafismos espinales, en especial el mielomeningocele de manera prenatal en comparación con aquellos intervenidos posnatalmente. Esto refuerza la comprensión existente de que la intervención prenatal, a pesar de sus beneficios en otros aspectos, puede conllevar un riesgo incrementado para el desarrollo de complicaciones como el síndrome de médula anclada. **Conclusión:** Este estudio aporta evidencia valiosa sobre las incidencias comparativas del síndrome de médula anclada secundario en pacientes con disrafismos espinales tratados tanto prenatal como posnatalmente. Asimismo, resalta la relevancia de evaluar integralmente las ventajas y desventajas de las intervenciones quirúrgicas in utero, equilibrando los riesgos de complicaciones posquirúrgicas con los beneficios potenciales que estas intervenciones pueden ofrecer.

**Palabras clave:** Disrafismos espinales. Mielomeningocele. Síndrome de médula anclada secundario. Cirugía in utero. Cirugía prenatal.

#### Abstract

**Background:** Tethered spinal cord syndrome secondary to the repair of spina bifida in utero or posnatally presents significant clinical challenges, manifesting with symptoms spanning neurological, orthopedic, and urological aspects. **Objective:** To determine the incidence of spinal tethering in patients undergoing surgical interventions to correct open spinal dysraphisms using both extrauterine and intrauterine techniques. **Method:** This study was conducted using the database of all patients with spinal dysraphisms who underwent surgical intervention at the Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer in Querétaro, Mexico, from 2011 to 2023. **Results:** An incidence of secondary tethered spinal cord syndrome was found to be

#### \*Correspondencia:

Felipe Chavelas-Ochoa  
E-mail: neurochavelas@gmail.com

Fecha de recepción: 10-02-2024  
Fecha de aceptación: 07-10-2024  
DOI: 10.24875/ANC.M24000013

Disponible en línea: 16-12-2024  
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):122-128  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

3.87% in patients operated on prenatally and 3.32% in those operated on postnatally. This study reveals a higher incidence of secondary tethered spinal cord syndrome in patients undergoing repair of spinal dysraphisms, especially myelomeningocele, prenatally compared to those operated on postnatally. This reinforces the existing understanding that prenatal intervention, despite its benefits in other aspects, may carry an increased risk for the development of complications such as tethered spinal cord syndrome. **Conclusion:** This study provides valuable evidence regarding the comparative incidences of secondary tethered spinal cord syndrome in patients with spinal dysraphisms treated both prenatally and postnatally. It also highlights the importance of comprehensively evaluating the advantages and disadvantages of in utero surgical interventions, balancing the risks of post-surgical complications with the potential benefits that these interventions can offer.

**Keywords:** Spinal dysraphisms. Myelomeningocele. Secondary tethered cord syndrome. In utero surgery. Prenatal surgery.

## Introducción

El síndrome de médula anclada secundario a la reparación de la espina bífida plantea desafíos clínicos significativos, manifestándose con síntomas que abarcan aspectos neurológicos, ortopédicos y urológicos. Tanto la reparación prenatal como la posnatal no están exentas de riesgos, ya que la fijación medular se presenta en aproximadamente el 30% de los casos después de intervenciones prenatales y 20% de las intervenciones posnatales<sup>1,2</sup>. Este fenómeno destaca la complejidad de esta condición y la necesidad de abordarla desde una perspectiva integral para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Síndrome de médula anclada

El síndrome de médula anclada hace referencia a la disfunción neurológica, urológica y ortopédica progresiva a causa de una fijación anormal congénita de la médula espinal distal por el *filum* terminal<sup>3</sup>. Las funciones normales del *filum* terminal son fijar, estabilizar y amortiguar la médula espinal distal de tracciones cefálicas y caudales. Se piensa que la viscoelasticidad del *filum* se ve disminuida por infiltración grasa o engrosamiento anormal debido a una tensión anormal que lleva a una hiposa del tejido. Este *filum* con menor elasticidad provoca un inadecuado ascenso de la médula espinal, lo que da como resultado un cono medular bajo<sup>3,4</sup>. Este síndrome se asocia con el mielomeningocele (MMC), lipomeningocele, engrosamiento del *filum* terminal, diastematomielia, lipoma intradural, aracnoiditis, tumores dermoides y epidermoides congénitos o adquiridos<sup>1</sup>.

Los síntomas comunes que presentan los pacientes con síndrome de médula anclada incluyen manifestaciones cutáneas, anomalías ortopédicas, problemas urológicos y neurológicos<sup>3</sup>. Las anomalías cutáneas pueden abarcar hipertriosis, hemangioma capilar cutáneo, tracto sinusal dérmico, lesiones en quemadura de

cigarro, lipoma subcutáneo medio y apéndice lumbosacro, entre otros. Las anomalías ortopédicas pueden manifestarse como discrepancia en la longitud de las piernas, asimetría y deformidades en los pies y escoliosis progresiva. Los problemas urológicos incluyen vejiga neurogénica, incontinencia e infecciones del tracto urinario frecuentes. Los signos y síntomas neurológicos abarcan desde signos de neuronas motoras superiores hasta debilidad asimétrica y dificultad en la marcha<sup>3,5</sup>.

Las modalidades de neuroimagen para el diagnóstico de la médula anclada incluyen la ultrasonografía, radiografía simple, resonancia magnética y tomografía computarizada o mielografía. La resonancia magnética es la modalidad de elección para visualizar el nivel del cono medular e identificar un *filum* engrosado o graso. La tomografía computarizada o mielografía por tomografía computarizada se pueden utilizar si no está disponible la resonancia magnética<sup>3</sup>. Entre las anomalías encontradas comúnmente en los estudios de neuroimagen en los pacientes con síndrome de médula anclada se encuentran defectos laminares y malformaciones, láminas fusionadas, estrechamiento del cuerpo vertebral, vértebras en forma de mariposa, hemivértebras, fisura vertebral media, espolón óseo medio, aplanamiento del pedículo, aumento de la distancia interpedicular, ensanchamiento del canal espinal, escalonamiento vertebral posterior, vértebras ausentes o reducidas, deformidad escoliótica, deformidad lordótica y agenesia/disgénesis sacra. El síndrome de médula anclada frecuentemente se asocia con otros síndromes congénitos, siendo las dos asociaciones más comunes el síndrome de agenesia caudal y el síndrome de atresia anorrectal<sup>3</sup>.

Por otra parte, los estudios urodinámicos son de gran ayuda diagnóstica debido a que pueden evidenciar la presencia de vejiga neurogénica en niños sintomáticos y pueden verificar sutiles disfunciones de la vejiga neurogénica en lactantes sospechosos de tener síndrome de médula anclada sin disfunción urológica evidente<sup>3</sup>.

Los objetivos de la intervención quirúrgica en el síndrome de médula anclada son mejorar los déficits en pacientes sintomáticos. Un grupo de pacientes beneficiados por el procedimiento quirúrgico son aquellos con un cono posicionado normalmente que presenten síntomas y un *filum* anormal o graso. El deterioro en los pacientes asintomáticos con un cono de posición baja y un filum graso y que presenten siringomielia, se puede prevenir mediante la cirugía. Durante ella, es indispensable el monitoreo neurofisiológico para distinguir elementos neurales funcionales del *filum* terminal, si es que existiera confusión<sup>3</sup>.

## Objetivo

El objetivo de este estudio es investigar y determinar la incidencia del anclaje medular en pacientes que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas para corregir disrafismos espinales abiertos, utilizando tanto la técnica extrauterina como la intrauterina.

## Métodos

El presente es un estudio retrospectivo observacional de la base de datos de la Clínica de Disrafismos Espinales del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en la ciudad de Querétaro, México. Dicha base de datos consolida el seguimiento integral de todos los pacientes con disrafismos espinales que fueron sometidos a intervención quirúrgica en esta institución desde el año 2011 hasta el 2023. Este registro incluye datos demográficos, clínicos, quirúrgicos y de seguimiento postoperatorio.

## Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes que habían sido diagnosticados con síndrome de médula anclada secundario a cirugía prenatal o posnatal para corregir disrafismos, y que presentaban síntomas clínicos definidos, además de contar con un protocolo de estudio completo basado en evaluación física, resonancia magnética y análisis neurofisiológico. En total, se incluyeron 361 pacientes en el estudio.

## Criterios de exclusión

En el estudio se excluyeron los pacientes que no presentaban sintomatología. Asimismo, se excluyeron dos pacientes de la base de datos, ya que únicamente se les había sometido a fetoscopia sin corrección de disrafismos espinales.

## Control del sesgo de ejecución

Para minimizar el sesgo de ejecución, se considera relevante destacar que todos los casos incluidos en este estudio fueron operados por un mismo neurocirujano pediatra. Esta uniformidad en la ejecución de las intervenciones quirúrgicas contribuye a la consistencia de las técnicas utilizadas y a la minimización de variables confusoras relacionadas con la experiencia o habilidades quirúrgicas individuales.

## Análisis estadístico

Los datos recabados se analizaron utilizando *software* SPSS versión 25 para Mac. Se emplearán técnicas descriptivas para caracterizar la muestra en términos de variables demográficas y clínicas. Para la comparación de grupos, se utilizarán pruebas estadísticas adecuadas, considerando la naturaleza de los datos (paramétricos o no paramétricos). Se considerará un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

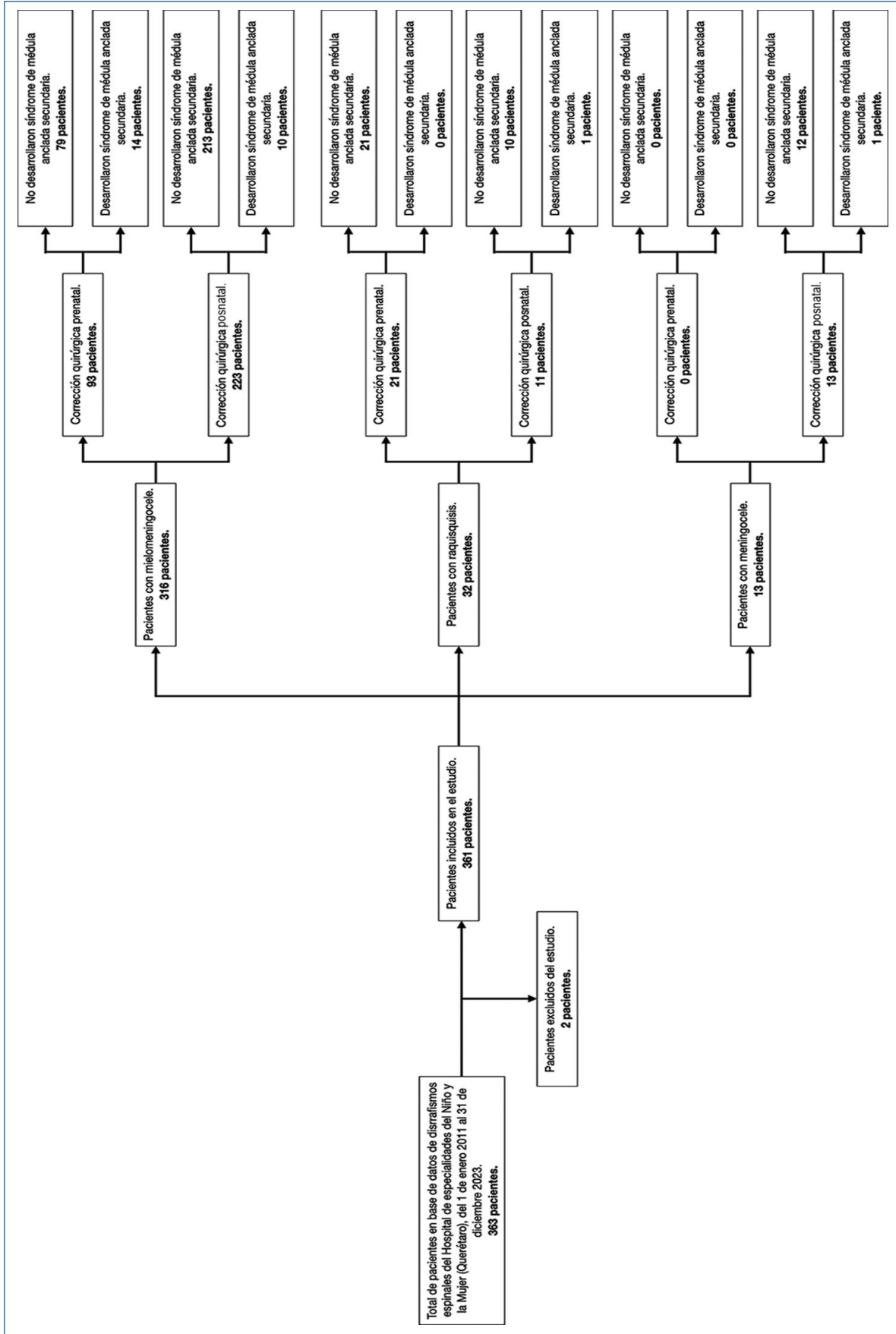
En el presente estudio se evaluaron 361 casos de disrafismos espinales. De estos, 316 correspondieron a MMC, 32 a raquisquisis y 13 a meningocele. La división en cuanto al tipo de intervención quirúrgica fue la siguiente: 114 casos fueron operados prenatalmente y 247 de manera posnatal, de los cuales 93 corresponden a MMC intervenidas de manera prenatal y 223 posnatal, 21 raquisquisis intervenidas de manera prenatal y 11 posnatal, mientras meningoceles 0 prenatales y 13 posnatales (Fig. 1).

Dentro de la población estudiada, se identificó que 26 pacientes desarrollaron como complicación el síndrome de médula anclada secundario. De estos, 24 correspondieron a casos de MMC, uno a raquisquisis y uno a meningocele. Es relevante mencionar que tanto el paciente con raquisquisis como el paciente con meningocele que desarrollaron síndrome de médula anclada secundario fueron sometidos a cirugía posnatal.

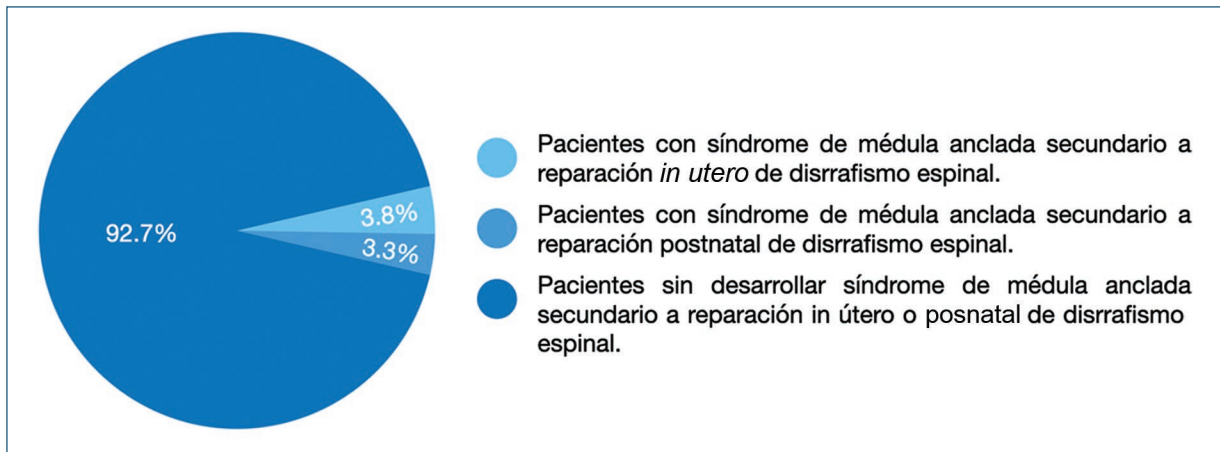
En detalle, de los 24 pacientes con MMC que desarrollaron médula anclada, 14 habían sido operados prenatalmente y 10 posnatalmente. Esto lleva a las siguientes incidencias:

- Del total de pacientes operados por disrafismos espinales (361), el 7.20% desarrolló síndrome de médula anclada secundario.
- Del total de pacientes operados por MMC (316), el 7.59% desarrolló síndrome de médula anclada.





**Figura 1.** Distribución de pacientes incluidos en el estudio por tipo de disrafismo espinal, tipo de cirugía y presencia de síndrome de médula anclada.



**Figura 2.** Porcentajes globales de pacientes que desarrollaron síndrome de médula anclada secundario.

- Del total de pacientes operados por raquisquisis (32), el 3.12% desarrolló síndrome de médula anclada.
- Del total de pacientes operados por meningocele (15), el 6.66% desarrolló síndrome de médula anclada.

En cuanto a la incidencia del síndrome de médula anclada secundario específicamente en los pacientes con MMC:

- De los 24 pacientes que desarrollaron médula anclada sintomática, el 58.33% (14 pacientes) fue intervenido *in utero* y el 41.66% (10 pacientes) de manera posnatal ( $p = 0.806$ ).
- La incidencia global de síndrome de médula anclada secundario (316 pacientes) en los pacientes intervenidos de manera prenatal para la reparación del MMC fue del 4.43%, mientras que en los intervenidos posnatalmente fue del 3.16%.

Al considerar todas las clases de disrafismos (361), se encontró una incidencia de síndrome de médula anclada secundario del 3.87% en los pacientes intervenidos de manera prenatal y del 3.32% en los intervenidos posnatalmente (Fig. 2).

Estos resultados sugieren diferencias en la incidencia del síndrome de médula anclada secundario basadas en el tipo de disrafismo espinal y el momento de la intervención quirúrgica (prenatal vs. posnatal).

## Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio revelan incidencias del síndrome de médula anclada secundario considerablemente inferiores a lo reportado por Martínez-Lage et al., así como por Ferreira et al.<sup>1,2</sup>. En el caso de los pacientes intervenidos *in utero*, la incidencia observada fue del 3.87%, notablemente menor

al 30% reportado comúnmente en otros estudios como los mencionados anteriormente<sup>1,2</sup>. Asimismo, para los pacientes sometidos a intervenciones posnatales, la incidencia fue del 3.32%, equiparable al 3% tradicionalmente citado en la literatura médica. Estas diferencias sugieren que pueden existir factores específicos en nuestra población de estudio o en las técnicas quirúrgicas empleadas que contribuyen a una menor incidencia de esta complicación.

Por otro lado, nuestros hallazgos están en concordancia con la literatura existente en cuanto a la mayor incidencia de síndrome de médula anclada secundario en pacientes sometidos a reparación de MMC de manera prenatal en comparación con aquellos intervenidos posnatalmente. Esto refuerza la comprensión existente de que la intervención prenatal, a pesar de sus beneficios en otros aspectos, puede conllevar un riesgo incrementado para el desarrollo de complicaciones como el síndrome de médula anclada y esto es debido al temor del neurocirujano para evitar las fístulas en pacientes que se operan en cirugía prenatal y un cierre más firme en los planos, lo que conlleva un riesgo mayor a un anclaje medular. Ahora bien, también el anclaje en los pacientes prenatales se puede asociar al uso de suturas no absorbibles, lo que contribuye a un mayor riesgo a presentar anclajes medulares. Por tal motivo, en nuestra opinión, el cierre del MMC debería hacerse con suturas absorbibles.

Es fundamental considerar que, aunque la incidencia encontrada en cuanto a los pacientes intervenidos prenatalmente es menor a lo reportado previamente, el síndrome de médula anclada secundario sigue siendo una complicación relevante en el tratamiento de disrafismos espinales, especialmente en el contexto de

intervenciones quirúrgicas prenatales. Esto subraya la importancia de un seguimiento detallado y a largo plazo de estos pacientes, así como la necesidad de continuar investigando las causas subyacentes y posibles estrategias para reducir aún más la incidencia de esta complicación<sup>6-10</sup>.

## Conclusiones

En este estudio hemos encontrado que las incidencias de síndrome de médula anclada secundario en pacientes con disrafismos espinales son inferiores a las reportadas en la literatura previa. Específicamente, la incidencia fue del 3.87% en pacientes intervenidos *in utero*, en comparación con el 30% generalmente reportado, y del 3.32% en pacientes operados posnatalmente, frente al mínimo del 3% citado en otros estudios. Estas cifras indican una tendencia positiva en la reducción de esta complicación, aunque es esencial mantener un enfoque prudente y crítico hacia estos hallazgos.

La importancia del seguimiento exhaustivo y a largo plazo de estos pacientes no puede ser subestimada. Una detección temprana del síndrome de médula anclada secundario es crucial para evitar un mayor déficit neurológico, urológico y ortopédico<sup>1,3-5</sup>. Esto requiere un enfoque multidisciplinario y la implementación de protocolos de seguimiento rigurosos para identificar y tratar oportunamente cualquier signo de complicación.

A pesar de que la incidencia de síndrome de médula anclada secundario es mayor en pacientes sometidos a reparación de MMC de manera prenatal, es importante reconocer las ventajas de la intervención quirúrgica *in utero*. Entre estas ventajas destaca una menor incidencia de hidrocefalia, lo cual representa un beneficio significativo en el manejo de estos pacientes<sup>11</sup>. Este hallazgo refuerza la necesidad de una valoración cuidadosa y personalizada de los riesgos y beneficios de las diferentes opciones quirúrgicas disponibles para el tratamiento de los disrafismos espinales.

En conclusión, este estudio aporta evidencia valiosa sobre las incidencias comparativas del síndrome de médula anclada secundario en pacientes con disrafismos espinales tratados tanto prenatal como posnatalmente. Subraya la importancia de la vigilancia postoperatoria y abre nuevas vías para la optimización de estrategias preventivas y terapéuticas. Asimismo, resalta la relevancia de evaluar integralmente las ventajas y desventajas de las intervenciones quirúrgicas *in utero*, equilibrando los riesgos de complicaciones posquirúrgicas con los

beneficios potenciales que estas intervenciones pueden ofrecer.

## Contribución de los autores

Rodrigo Gómez Rosiles: se encargó de la obtención de financiamiento, llevó a cabo la investigación, desarrolló la metodología, administró el proyecto y redactó el borrador original del trabajo, supervisó el proyecto y participó en la revisión y edición del escrito.

Felipe Chavelas Ochoa: contribuyó en la conceptualización del estudio, realizó la depuración de datos, llevó a cabo el análisis formal, trabajó en el desarrollo del *software*, administró el proyecto y redactó el borrador original del trabajo, supervisó el proyecto y participó en la revisión y edición del escrito.

Renata Miranda Echevarría: proveyó recursos necesarios, validó los resultados, visualizó los datos y también administró el proyecto y redactó el borrador original del trabajo, supervisó el proyecto y participó en la revisión y edición del escrito.

## Financiamiento

El presente estudio ha sido financiado íntegramente por los autores. No se ha recibido apoyo económico, en forma de patrocinio o subvención, de ninguna institución externa, organización o entidad comercial.

## Conflicto de intereses

Los autores de este estudio declaran no tener conflictos de interés. Esto incluye la ausencia de relaciones financieras personales o profesionales que pudieran influir de manera inapropiada en el trabajo realizado.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Este estudio se realizó respetando los principios éticos para la investigación médica en humanos, incluyendo la confidencialidad de los datos de los pacientes y el cumplimiento de las normativas vigentes en materia de investigación clínica.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** El protocolo se sometió a la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer.

### Uso de inteligencia artificial para generar textos.





Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

### Bibliografía

1. Martínez-Lage JF, Ruiz-Espejo Vilar A, Almagro MJ, del Rincón IS, de San Pedro JR, Felipe-Murcia M, et al. Reanclaje medular en pacientes con mielomeningocele y lipomeningocele: la segunda operación. *Neurocirugía*. 2007;18:312-9.
2. Ferreira Furtado LM, Da Costa Val Filho JA, Dantas F, Moura de Sousa C. Tethered cord syndrome after myelomeningocele repair: A literature update. *Cureus*. 2020;12(10):e10949.
3. Bui CJ, Tubbs RS, Oakes WJ. Tethered cord syndrome in children: a review. *Neurosurg Focus*. 2007;23(2):E2.
4. Kang J-K, Yoon K-J, Ha S-S, Lee I-W, Jeun S-S, Kang S-G. Surgical management and outcome of tethered cord syndrome in school-aged children, adolescents, and young adults. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46(5):468.
5. Shabaan N, Ghoraba Y, Mokbel E, Shamhoot E. Pediatric tethered cord syndrome: Experience of Tanta university hospitals. *Pan Arab J Neurosurg*. 2023;18(1):5-10.
6. Sadler TW. Langman. *Embriología médica*. 14.ª ed. Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2023.
7. Splittgerber R. *Snell's Clinical Neuroanatomy*. 8ª ed. Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
8. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante G, Finnell RH. Overview on neural tube defects: from development to physical characteristics. *Birth Defects Res*. 2018;111(19):1455-67.
9. Wassia H, Bamanie H, Rahbini H, Alghamdi N, Alotaibi R, Alnagrani W. Neural tube defects from antenatal diagnosis to discharge - a Tertiary Academic centre experience. *Medicinski Arhiv*. 2023;77(1):40-3.
10. Guía de Práctica Clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la espina bífida en niños. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013.
11. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW III, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993-1004.

## Análisis de impacto presupuestario del uso de ocrelizumab en personas con esclerosis múltiple

### Analysis of the budgetary impact of ocrelizumab in people with multiple sclerosis

Mario Medina-Céspedes<sup>1\*</sup>, Luis G. Jiménez-Herrera<sup>2</sup>, Eugenia Cordero-García<sup>3</sup>  
y Miguel Barboza-Elizondo<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Facultad De Medicina, Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica; <sup>2</sup>Facultad de Farmacia, Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica, Universidad de Costa Rica; <sup>3</sup>Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia, Universidad de Costa Rica; <sup>4</sup>Departamento de Neurociencias, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia (CCSS); <sup>5</sup>Neurología/Neurología Vascul, Hospital Internacional La Católica. San José, Costa Rica

#### Resumen

**Antecedentes:** La prevalencia de la esclerosis múltiple en Costa Rica en el 2017 fue de 8.9 casos por 100,000 habitantes, con un tratamiento de alto costo para el sistema hospitalario. Este trabajo estima el impacto presupuestario del uso de ocrelizumab para el tratamiento de personas con esclerosis múltiple previamente tratados. **Objetivo:** Determinar el impacto presupuestario del uso de ocrelizumab para el tratamiento de las personas con esclerosis múltiple remitente recurrente activa. **Método:** Se utiliza un modelo de análisis de impacto presupuestario, con un horizonte temporal de cinco años, comparando dos escenarios de tratamiento de segunda línea. La robustez del modelo se comprueba con análisis de sensibilidad determinísticos univariantes, que evalúan el impacto de los parámetros con más incertidumbre en el análisis. **Resultados:** Los resultados indican que para la población con esclerosis múltiple evaluada, los costos para el caso base ascendieron a US\$60,356,284.21 y en el escenario con ocrelizumab fueron de US\$57,445,976.96, lo cual representa una disminución en el impacto presupuestario del 4.82% a cinco años. Es importante acotar que el 87% del costo total está concentrado en el rubro de costos farmacológicos. Con los análisis realizados, se observa que el uso de interferones beta no resulta la mejor opción a largo plazo para el manejo de la esclerosis múltiple remitente recurrente dentro del sistema de salud costarricense. El uso de anticuerpos monoclonales es una opción viable y efectiva. **Conclusión:** La introducción del ocrelizumab representa un ahorro presupuestario notable a lo largo de cinco años, mayores beneficios en la reducción de recaídas y un régimen de dosificación muy manejable de corto plazo.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple. Impacto económico en salud. Ocrelizumab. Costos del sistema de salud. Terapia.

#### Abstract

**Background:** The prevalence of multiple sclerosis in Costa Rica in 2017 was 8.9 cases per 100,000 inhabitants, with a high-cost treatment for the hospital system. This work estimates the budgetary impact of the introduction of ocrelizumab in the second line for the treatment of previously treated people with active relapsing multiple sclerosis. **Objective:** To determine the budgetary impact of using ocrelizumab for the treatment of people with active relap-

#### \*Correspondencia:

Mario Medina-Céspedes  
E-mail: meces89@gmail.com

Fecha de recepción: 07-10-2024  
Fecha de aceptación: 08-10-2024  
DOI: 10.24875/ANC.M24000014

Disponible en línea: 16-12-2024  
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):129-138  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*sing-remitting multiple sclerosis.* **Method:** A budget impact analysis model was used, with a five-year time horizon, comparing two second-line treatment scenarios. To check the robustness of the model results, a series of univariate deterministic sensitivity analyses were performed, which evaluated the impact of the parameters with the most uncertainty in the analysis. **Results:** The results indicate that for the population with active relapsing-remitting multiple sclerosis evaluated, the costs for the base case amounted to US\$60,356,284.21, and in the scenario with ocrelizumab they were US\$57,445,976.96, which represents a decrease in the budgetary impact of 4.82% over five years. The 87% of the total cost is in the item of pharmacological costs. With the analyses carried out, it is a fact that the use of  $\beta$ -interferons is not economical in the long term for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis within the Costa Rican Health System. The use of monoclonal antibodies is a viable and effective option. **Conclusion:** The introduction of ocrelizumab represents notable budget savings over five years, benefits in reducing relapses, and a very manageable short-term dosing regimen.

**Keywords:** Health impact assessment. Multiple sclerosis. Ocrelizumab. Health care cost. Therapy.

## Antecedentes

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación, desmielinización, gliosis y pérdida neuronal; su evolución puede consistir en recaídas-remisiones o ser progresiva<sup>1-4</sup>. Se considera como la enfermedad inflamatoria crónica más prevalente del SNC, afecta a más de 2 millones de personas a nivel mundial y actualmente es incurable<sup>1,3</sup>.

La edad de inicio de la enfermedad por lo general se encuentra entre los 20 y 40 años. Los factores de riesgo bien establecidos incluyen deficiencia de vitamina D, exposición al virus de Epstein-Barr y tabaquismo<sup>1</sup>. Al cabo de los años, en el 50% de las personas la enfermedad evoluciona de brotes a una fase progresiva que produce discapacidad, con importantes repercusiones en la calidad de vida y productividad de las personas<sup>3-7</sup>.

De acuerdo con las guías desarrolladas para el manejo de la enfermedad, así como la evidencia y la literatura reciente, los criterios para definir la EM activa incluyen las recaídas clínicas, la aparición de nuevas lesiones, la progresión confirmada de discapacidad, aumento en los niveles de biomarcadores y la respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME). Estos criterios junto con la evaluación clínica permiten a los profesionales de la salud identificar la actividad de la enfermedad y ajustar el tratamiento, con el objetivo de reducir la frecuencia de recaídas y retardar la progresión de la discapacidad<sup>8</sup>.

Actualmente no existe una cura para la EM, sin embargo el uso de TME ha demostrado ser efectivo en reducir la frecuencia y la gravedad de las recaídas, así como para retrasar la progresión de la enfermedad<sup>9-11</sup>. Los TME pueden ser muy efectivos para reducir el número y la gravedad de las recaídas y mejorar significativamente la calidad de vida de las personas<sup>5,10</sup>. Sin

embargo, estos medicamentos también tienen un alto costo, lo que es un desafío en la atención de la enfermedad y en el sistema de salud<sup>9,11</sup>.

Dentro de los TME se encuentran el interferón beta (IFN- $\beta$ )<sup>12,13</sup> y los anticuerpos monoclonales como natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab, entre otros<sup>5,10,14-19</sup>. A partir de ensayos clínicos fase III, todos los TME han demostrado una reducción en la frecuencia de recaídas clínicas y en la evolución de nuevas lesiones de EM<sup>14-19</sup>. Sin embargo, la eficacia relativa de los distintos medicamentos no se ha evaluado en estudios de comparación directa y las comparaciones entre estudios son inexactas<sup>1</sup>.

## Situación en Costa Rica

De acuerdo con estadísticas nacionales a diciembre de 2017, la prevalencia de EM fue de 8.9 casos por 100,000 habitantes. La población de CR es 5,022,000 de habitantes. Por lo que la incidencia entre 1990 y 2017 fue de 0.7 a 8.3 respectivamente de acuerdo con el ajuste de crecimiento poblacional<sup>20</sup>.

En Costa Rica, la mayoría de las personas con EM recibe atención por parte de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS)<sup>2,21</sup>. Los criterios utilizados para elegir los TME se basan en la *Guía Nacional para el tratamiento de la esclerosis múltiple*, la cual es de uso obligatorio en los servicios de neurología de los hospitales de la institución<sup>8</sup>.

Por medio de la Ley 6914, denominada Reglamento para la compra de medicamentos, materias primas, reactivos y envases y, adicionalmente, la Ley de Contratación Administrativa y su reglamento, la CCSS adquiere los insumos y medicamentos necesarios para su gestión<sup>2</sup>.

Para el tratamiento de primera línea de la EM, en la CCSS se encuentran disponibles el IFN- $\beta$  1a intramuscular y el IFN- $\beta$  1b subcutáneo<sup>22</sup>. A partir del año 2013,

se autoriza la compra por solicitud individual de paciente de los medicamentos de segunda línea (natalizumab y fingolimod). Para el año 2015, la inversión en tratamientos de primera línea fue aproximadamente de \$3,800,000 y en 2016 (primer semestre) el costo de las terapias de segunda línea (natalizumab y fingolimod) se calculó en \$1,500,000<sup>2</sup>.

Por ende, resulta de gran importancia determinar si un tratamiento de segunda línea podría impactar de manera directa la inversión presupuestaria de la CCSS para esta enfermedad, y generar un ahorro institucional en un lapso de cinco años<sup>20</sup>.

La utilización de un análisis de impacto presupuestario (AIP) es útil para predecir cómo un cambio en los medicamentos tendrá un impacto en la trayectoria del gasto sanitario en esa condición<sup>2,23</sup>. Los resultados que derivan al realizar un AIP con el ocrelizumab permiten a la institución comprender mejor el costo total del tratamiento y su posible impacto en el presupuesto. Además, se pueden comparar los costos de este tratamiento con los de otras opciones farmacológicas y elegir la opción más rentable<sup>23,24</sup>.

## Objetivo

Determinar el impacto presupuestario del uso de ocrelizumab en un horizonte de cinco años para el tratamiento de las personas con esclerosis múltiple remitente recurrente activa (EMRR), previamente tratados con otros medicamentos en la CCSS.

## Método

Esta investigación presenta un modelo teórico, que tomó como base los datos poblacionales aportados por Vásquez-Céspedes en el 2017<sup>20</sup> y los datos de costos del estudio de Pastor y Ugalde de 2017<sup>2</sup>.

La población de estudio son las personas diagnosticadas con EMRR durante el año 2017 y tratadas con IFN durante ese año. La muestra de este estudio son 360 personas: 300 pacientes se encuentran en tratamiento con IFN-β 1b (el 50% de los pacientes cambian a segunda línea en el primer año), 60 pacientes con medicamentos de segunda línea desde el inicio de tratamiento<sup>2,20</sup>. Como segunda línea de tratamiento se puede elegir entre: fingolimod (0.5 mg VO), natalizumab (300 mg/15 ml IV), alemtuzumab (12 mg/1.2 ml perfusión) o ocrelizumab (300 mg/10 ml IV).

– El primer escenario (sin ocrelizumab) es el siguiente:

- Primer año (2017):
  - Total 360 pacientes

IFN-β 1b 300 pacientes (83.33%)

Fingolimod 30 (8.33%)

Natalizumab 20 (5.56%)

Alemtuzumab 10 (2.78%)

De estos pacientes solo 150 permanecen con IFN-β 1-b en los cinco años siguientes.

- Periodo del 2018 al 2022:

Fingolimod 135 paciente (37.5%)

Natalizumab 50 con natalizumab (13.88%)

Alemtuzumab 25 con alemtuzumab (6.94%)

– El segundo escenario, en el cual se incluye el ocrelizumab, se presenta en la [tabla 1](#).

Las alternativas terapéuticas evaluadas en el análisis incluyeron los medicamentos que se utilizan en la CCSS para el tratamiento de la EMRR activa. Dichos tratamientos se basan en lo establecido en la Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple, que fue elaborada por un grupo de neurólogos asociados, procedentes de múltiples centros hospitalarios nacionales, con amplia experiencia acumulada en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EM. Cuenta con el aval de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas, un cuerpo neurológico de criterio especializado.

La guía ofrece una revisión de la evidencia actual del manejo inmunomodulador de la EM, se inspira en mucha literatura y otras guías internacionales originadas por grupos y autores de altísimo nivel especializados en EM y las adapta a las condiciones y posibilidades de los centros hospitalarios nacionales.

Para todo efecto de tratamiento, se parte del supuesto de que el diagnóstico de la enfermedad y sus diferentes manifestaciones ha sido revisado de acuerdo con los criterios prevalentes a la fecha, es decir, los criterios de McDonald de 2010<sup>8</sup>.

## Modelo de análisis de impacto presupuestario

El desarrollo del AIP se realizó mediante el programa Microsoft Excel Office 365 para Mac. El modelo es estático, las personas se distribuyeron de acuerdo con la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) Krutze<sup>10</sup>, la cual es una escala de discapacidad, que mide la progresión de la enfermedad del paciente<sup>2</sup>. Para los medicamentos en estudio, el único efecto incluido en el modelo será la cantidad de brotes experimentados que requirieron o no la hospitalización<sup>2</sup>.

Para el ocrelizumab, se utilizan como referencia los estudios clínicos ORATORIO, OPERA I y OPERA II<sup>19,25-29</sup>. Las características del modelo son las siguientes: la

**Tabla 1.** Distribución de personas con esclerosis múltiple remitente recurrente activa en Costa Rica del 2017 al 2022 en el segundo escenario con ocrelizumab

Escenario 2	2017	%	2018	%	2019	%	2020	%	2021	%	2022	%
Interferon $\beta$ -1b	300	83.33	150	41.67	150	41.67	150	41.67	150	41.67	150	41.67
Fingolimod	30	8.33	135	37.50	135	37.50	135	37.50	135	37.50	135	37.50
Natalizumab	20	5.56	35	9.72	35	9.72	35	9.72	35	9.72	35	9.72
Alemtuzumab	10	2.78	25	6.94	25	6.94	25	6.94	25	6.94	25	6.94
Ocrelizumab curso 1	0	0.00			15	4.17						
Ocrelizumab curso 2							15	4.17				
Ocrelizumab curso 3									2	0.56		
Ocrelizumab curso 4											2	0.56
Ocrelizumab curso 5											1	0.28
Libre de tratamiento con ocrelizumab							13	3.61	13	3.61	14	3.89
Total	360	100	360	100	360	100	360	100	360	100	360	100

intervención se realizó con ocrelizumab y se comparó con IFN- $\beta$  1b de origen ADN recombinante, fingolimod, natalizumab y *alemtuzumab*. La muestra de personas con diagnóstico confirmado de EMRR activa que se obtuvo de las estadísticas nacionales aportadas por Vásquez-Céspedes que corresponde a 445 personas con EM, de las cuales 361 tienen EMRR y el escenario propuesto es de 360 personas. Se realizó el ajuste con un análisis de sensibilidad en el que se utilizó el estado de salud EDSS 0-9 en EMRR. El cambio de tratamiento es a final del primer año y el efecto se mide en la disminución de las tasas de recaídas. Las personas no se transfieren a otros subtipos de EM durante los cinco años del estudio. La tasa de recaídas se mide de acuerdo con el promedio de eficacias de los tratamientos<sup>2</sup>.

El análisis se realizó utilizando un horizonte temporal de cinco años (2017 a 2022), según la perspectiva de la CCSS. El lapso de cinco años se determina basándose en los siguientes aspectos:

- La mayoría de los ensayos clínicos tienen una duración de 2-3 años, por lo que cinco años permite evaluar los resultados de estos ensayos y proyectarlos en el tiempo.
- Este periodo permite planificar y presupuestar los recursos necesarios para proporcionar el tratamiento a las personas a largo plazo<sup>7,9</sup>.
- Cinco años es un periodo comúnmente aceptado en la evaluación de tecnologías sanitarias y en la toma de decisiones relacionadas con la asignación de recursos en el sector de la salud<sup>23</sup>.

Con respecto a los recursos, se toman en cuenta los costos directos de atención (de 2018 a 2022) en el ámbito de la CCSS. No se aplicó tasa de descuento, dado que los cálculos se realizaron para cada año y considerando las limitaciones de este trabajo, de poder obtener el indicador más apropiado en el área sanitaria<sup>2</sup>. Entre las limitaciones están:

- Drogas y costo de compra.
- Administración de tratamiento: algunas terapias deben aplicarse en hospital y otras se las aplica el paciente.
- Manejo de la enfermedad: se utilizó la información obtenida de consenso de expertos y medicina basada en evidencia.
- Efectos adversos: se tomaron en cuenta solo los efectos adversos y frecuentes de los medicamentos en estudio.
- Brotes y tasas anuales de recaídas: de acuerdo con la evidencia disponible. Los brotes que se consideraron en el modelo corresponden únicamente a brotes leves, los cuales según diferentes estudios constituyen el tipo más frecuente de recaída que experimentan las personas con EMRR tratados con medicamentos modificadores de la enfermedad.
- No se tomaron en cuenta tratamientos utilizados simultáneamente por la persona ni el costo de las hospitalizaciones provocadas por el uso del medicamento, por ser un costo indirecto.
- El costo farmacológico de todas las terapias, con excepción de alemtuzumab y ocrelizumab, se calculó con base en el precio de compra por parte de la



CCSS. Los costos se establecen en dólares al tipo de cambio actual. Se toma en cuenta el ajuste de precio a lo largo de los años producto de la inflación.

### **Análisis de sensibilidad**

Para determinar la viabilidad del modelo y sus resultados, se realizaron una serie de análisis de sensibilidad determinísticos univariantes que determinaron el efecto de los factores con mayor incertidumbre:

- Porcentaje de personas tratadas con cada medicamento. Esto buscó determinar el costo e impacto económico en caso de que a cada una de las personas tratadas con medicamentos de segunda línea se le administrara solo uno de los medicamentos. Este análisis se realizó para cada uno de los tratamientos de segunda línea incluidos en el estudio<sup>2</sup>.
- Precio del ocrelizumab. Se calculó el impacto al presupuesto con un precio un 30% menor y un 30% mayor al precio del ocrelizumab en el mercado. Un análisis de sensibilidad univariante que contemple diferentes escenarios de precios permite la estimación de los costos potenciales de la terapia en diferentes situaciones y esto favorece a los responsables de la toma de decisiones a evaluar la viabilidad financiera del tratamiento<sup>2</sup>.
- No se incluyeron costos de eventos adversos. Al excluir los costos de los efectos secundarios del medicamento, se obtiene una evaluación más precisa del impacto financiero del tratamiento en el presupuesto de salud. En el caso específico del ocrelizumab para el tratamiento de la EM, se ha demostrado que los efectos secundarios son similares a los de otros tratamientos disponibles en el mercado, por lo que no se espera que generen un costo adicional significativo<sup>2</sup>.
- No se incluyeron costos de manejo de la enfermedad. Esta investigación está basada en una tesis de maestría. Esta investigación cumple con lo dispuesto por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica.

### **Resultados**

Se establecen dos tipos de escenario: el de referencia, en el que se incluyen un tratamiento de primera línea, IFN- $\beta$  1-b SC y tres medicamentos de segunda línea, fingolimod, natalizumab y alemtuzumab; y el escenario alternativo, que incluye además de lo anterior, como medicamento de segunda línea el ocrelizumab.

En las [tablas 2-5](#) se detalla el impacto económico total, y desglosado en costos farmacológicos, de administración y de monitoreo.

El impacto presupuestario para la cohorte de personas con EMRR activa en tratamiento en Costa Rica, en el caso base, supone una inversión de US\$60,356,284.21 y de US\$57,445,976.96 en el escenario con el ocrelizumab.

El escenario, que incluye un 4.71% de personas nuevas con el ocrelizumab, disminuye el impacto presupuestario en un 4.82% a los cinco años, que representa un monto promedio de US\$8,084.18 por persona en cinco años. Cuando se analiza el impacto presupuestario por año, se observa una tendencia decreciente anual en el impacto presupuestario en el escenario con el ocrelizumab, siendo el primer año de US\$327,338.86 menos que en el caso base hasta US\$637,123.29 menos que el caso base, para el año 5. La [figura 1](#) muestra el delta entre ambos escenarios, con un claro impacto a favor del escenario con el ocrelizumab a partir del primer año.

Finalmente, los costos farmacológicos suponen la mayor parte del costo global, seguidos por los costos de manejo de recaídas y efectos adversos, según se observa en la [figura 2](#).

### **Análisis de sensibilidad**

De acuerdo con los análisis realizados, se observa que según el parámetro modificado el impacto presupuestario está dentro de un rango que incrementa US\$1,950,555.95 y US\$27,029,282.39 el caso base, en el supuesto de que todas las personas utilicen fingolimod y natalizumab desde el año 1 respectivamente, y disminuiría US\$33,979,052.03, US\$49,041,807.92 y US\$20,985,273.01 en el supuesto de que todas las personas utilicen alemtuzumab, ocrelizumab e IFN- $\beta$  1b respectivamente desde el año 1.

Si se excluyen solamente los costos de los eventos adversos, el impacto presupuestario disminuye US\$5,223,421.75 y si se excluyen únicamente los costos de manejo y monitorización, el impacto presupuestario disminuye en US\$4,647,593.45.

Otro de los parámetros modificados para efectos de análisis de sensibilidad fue el costo farmacológico del ocrelizumab, con un  $\pm$  30%, y se observa que, dentro de este rango, el impacto sigue siendo inferior al caso base. Con un precio un 30% mayor, el impacto es de US\$2,782,916.05 menos que el caso base, y si el precio es un 30% menor, el impacto es de US\$3,065,977.25.

**Tabla 2.** Desglose del costo por año de acuerdo con los dos escenarios propuestos

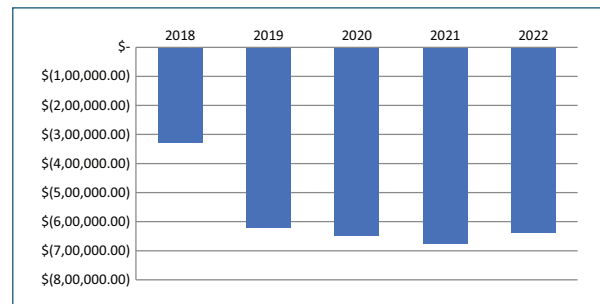
	Año	Sin ocrelizumab (escenario 1)	Con ocrelizumab (escenario 2)	Diferencia (ahorro con escenario 2)
Costo de medicamentos	2018	\$10,616,641.55	\$10,303,981.55	\$312,660.00
	2019	\$10,616,641.55	\$10,075,655.55	\$540,976.00
	2020	\$10,616,641.55	\$10,054,909.55	\$561,732.00
	2021	\$10,616,641.55	\$10,034,153.55	\$582,488.00
	2022	\$10,616,641.55	\$10,013,397.55	\$603,244.00
	Total	\$53,083,207.75	\$50,482,107.75	\$2,601,100.00
Costo administrativo	2018	\$171,771.15	\$146,382.30	\$25,388.85
	2019	\$171,771.15	\$139,711.24	\$32,059.91
	2020	\$171,771.15	\$139,104.78	\$32,666.37
	2021	\$171,771.15	\$138,498.32	\$33,272.83
	2022	\$171,771.15	\$137,891.86	\$33,879.29
	Total	\$858,855.75	\$701,588.50	\$157,267.25
Costo riesgos y monitoreo	2018	\$436,929.35	\$434,644.10	\$2,285.25
	2019	\$354,070.85	\$327,473.83	\$26,597.02
	2020	\$354,070.85	\$326,264.96	\$27,805.89
	2021	\$354,070.85	\$325,056.09	\$29,014.76
	2022	\$354,070.85	\$323,847.22	\$30,223.63
	Total	\$1,853,212.75	\$1,737,286.20	\$115,926.55
Costo efectos adversos	2018	\$471,464.35	\$482,774.70	\$11,310.35
	2019	\$471,464.35	\$460,606.52	\$10,857.83
	2020	\$471,464.35	\$458,592.14	\$12,872.21
	2021	\$471,464.35	\$456,577.76	\$14,886.59
	2022	\$471,464.35	\$454,563.38	\$16,900.97
	Total	\$2,357,321.75	\$2,313,114.50	\$44,207.25
Costo manejo de brotes	2018	\$453,631.05	\$455,315.93	\$(1,684.89)
	2019	\$453,631.05	\$441,361.11	\$12,269.94
	2020	\$453,631.05	\$440,092.48	\$13,538.56
	2021	\$453,631.05	\$438,823.86	\$14,807.18
	2022	\$453,631.05	\$436,286.62	\$17,344.43
	Total	\$2,268,155.24	\$2,211,880.01	\$56,275.23

**Tabla 3.** Desglose del costo por año por paciente de acuerdo con los dos escenarios propuestos

	Año	Sin ocrelizumab (escenario 1)	Con ocrelizumab (escenario 2)	Diferencia (ahorro con escenario 2)
Costos médicos	2018	\$1,062,331.55	\$1,036,342.33	\$25,989.21
	2019	\$979,473.05	\$908,546.18	\$70,926.87
	2020	\$979,473.05	\$905,462.22	\$74,010.82
	2021	\$979,473.05	\$902,378.27	\$77,094.77
	2022	\$979,473.05	\$898,025.70	\$81,447.35
	Total	\$4,980,223.74	\$4,650,754.71	\$329,469.03
	Año	Sin ocrelizumab (escenario 1)	Con ocrelizumab (escenario 2)	Diferencia (ahorro con escenario 2)
Costo por persona	2018	\$32,441.59	\$31,500.90	\$940.69
	2019	\$32,211.43	\$30,511.70	\$(1,699.73)
	2020	\$32,211.43	\$30,445.48	\$(1,765.95)
	2021	\$32,211.43	\$30,379.26	\$(1,832.17)
	2022	\$32,211.43	\$30,309.51	\$(1,902.92)
	Total	\$161,287.31	\$153,146.84	\$(8,140.47)

**Tabla 4.** Costo unitario de los medicamentos en estudio

Medicamento	Presentación	Costo
Interferón $\beta$ -1b	250 mcg/ml, 15 viales	\$103.46
Fingolimod	0.5 mg por cápsula, 28 cápsulas	\$81.94
Natalizumab	20 mg/ml, 15 ml vial	\$3,200.00
Alemtuzumab	10 mg/ml, 1.2ml vial	\$12,605.00
Ocrelizumab	300 mg/ml, 10 ml vial	\$5,189.00

**Figura 1.** Impacto total anual en presupuesto entre el escenario 1 y el escenario 2 (reducción de costo con el escenario 2).

## Discusión

El análisis del impacto económico es útil cuando se estudia la introducción de nuevos medicamentos en el tratamiento de la EM y esto podría contribuir a optimizar los presupuestos existentes. Se dispone, sin embargo, de información limitada en Costa Rica, para la realización de evaluaciones económicas en esta materia. Actualmente solo se cuenta con el trabajo de Pastor y Ugalde de 2017<sup>2</sup>, el cual demostró el ahorro presupuestario significativo de su uso.

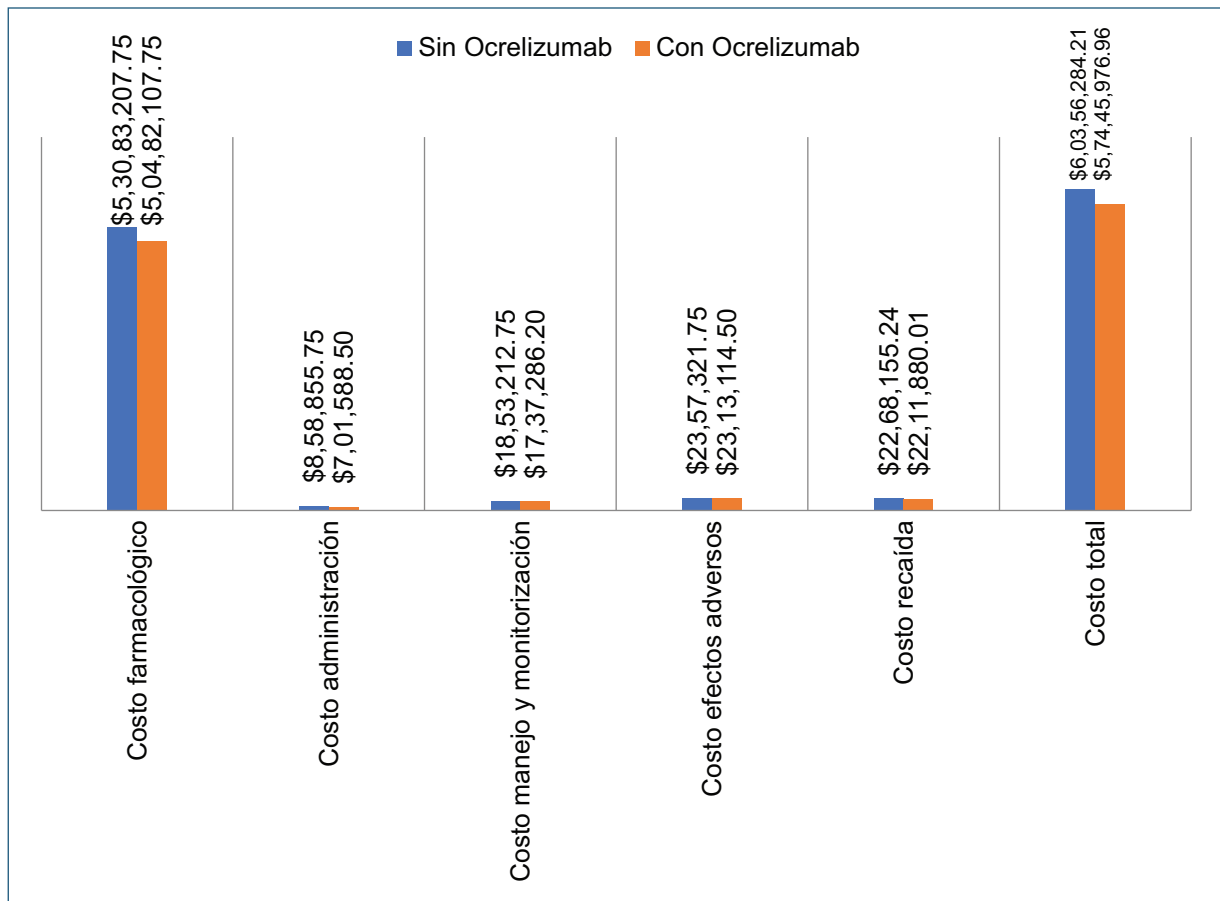
El presente trabajo, por medio de un modelo económico parcial, aporta datos sobre el impacto presupuestario del tratamiento con el ocrelizumab en EMRR activa. De acuerdo con los escenarios propuestos, la inclusión

del ocrelizumab supondría un ahorro del 4.82% en comparación con el presupuesto total del caso base, a lo largo de cinco años a nivel institucional.

Este comportamiento en el tiempo se explica por las características de la administración del ocrelizumab respecto de sus comparadores. Las opciones terapéuticas consideradas como comparadores se administran de forma crónica al paciente. El ocrelizumab se administra en el primer año (cada seis meses) y solo una proporción de personas requiere retratamiento en los años subsiguientes. Algunos pacientes de EM tratados con ocrelizumab entran en remisión después del primer año de tratamiento, por lo tanto son menos los

**Tabla 5.** Costo unitario de la administración de los medicamentos del estudio

Droga	Manejo	Unidades	Precio
Fingolimod	Electrocardiograma	Por procedimiento	\$73.47
	Sala de observación en emergencias 6 horas	Administración	\$288.27
Natalizumab	Sala de observación en emergencias 2 horas		\$176.85
Alemtuzumab	Aciclovir 400 mg por 30 días		\$1.20
	Metilprednisolona 1g IV por 3 días por ciclo		\$29.88
	Sala de observación en emergencias 6 horas		\$288.27
Ocrelizumab	Metilprednisolona 100 mg IV por día por infusión		\$9.96
	Paracetamol 1 g IV		\$1.20
	Pantoprazol 40 mg IV		\$3.80
	Sala de observación en emergencias 6 horas		\$288.27



**Figura 2.** Resultados del impacto presupuestario, segmentado por costos de acuerdo con los dos escenarios.

pacientes que deben tratarse en el horizonte de cinco años del grupo original que inició tratamiento con esta molécula<sup>23,30-32</sup>. Por lo tanto, si bien el ocrelizumab

implica un incremento en el gasto a nivel farmacológico (costo de compra y administración del medicamento elevados), representa una reducción significativa en los

costos totales incluso desde el primer año de tratamiento, y el gasto se ve compensado con los ahorros futuros por el reemplazo del tratamiento. Se deduce entonces que la tasa de retratamiento en los años subsiguientes es un elemento importante para justificar el resultado final presentado. El análisis de sensibilidad realizado demuestra que el parámetro con mayor influencia sobre los resultados es el costo farmacológico, lo que debe animar a discusiones adicionales sobre este tema concreto<sup>2</sup>.

Si bien no existen AIP de la introducción del ocrelizumab en el ámbito costarricense, a nivel internacional hay estudios similares que avalan los resultados obtenidos. El estudio de Cortesi et al.<sup>33</sup> es un análisis de costo-efectividad y de impacto presupuestario del ocrelizumab en el tratamiento de personas con EMRR. Se realizó con un horizonte de tres años y se trataron un total de 46,423 personas. Los resultados de los modelos de ese estudio muestran que el ocrelizumab es un tratamiento adecuado para personas con formas recurrentes de EM que tienen fracasos con tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea desde la perspectiva del sistema nacional de salud italiano<sup>33</sup>. Además, se concluye que la introducción del ocrelizumab tendría un impacto presupuestario negativo a corto plazo en comparación con los tratamientos actuales, pero a largo plazo, podría generar un ahorro en el gasto total en el cuidado de la salud y de la calidad de vida de las personas con EMRR.

El modelo que se utiliza en el estudio en Costa Rica considera tan solo los costos directos para el sistema, y no considera el impacto social de la EMRR y el impacto económico de la progresión de la enfermedad en el largo plazo. De igual manera, la poca y limitada información nacional, obliga a asumir que los resultados de los ensayos clínicos pueden ser extrapolables al ámbito costarricense, en especial lo relativo a las tasas de incidencia de eventos adversos<sup>2</sup>.

Otra limitación de este trabajo es que en el modelo tampoco se incluye el impacto de los estados de salud (EDSS), en virtud de que, según los expertos consultados, ellos registran el dato en los expedientes clínicos de las personas, pero no existe ninguna información consolidada que se haya publicado de la distribución en cada estado, según número de personas. Tampoco se incluyen las terapias concomitantes, por lo que el costo de la enfermedad es parcial y podría ser completado en estudios posteriores.

De acuerdo con los datos obtenidos en este estudio, el ocrelizumab corresponde al medicamento más económico a largo plazo, lo que resulta en un

medicamento efectivo para el manejo de la patología, con buen perfil de seguridad y con un impacto global en el presupuesto del manejo de la EM. También el alemtuzumab resulta una opción en el contexto del sistema de salud costarricense. El natalizumab y el fingolimod ocuparon un lugar por detrás de alemtuzumab respectivamente en el AIP, lo cual demuestra la tendencia a modificar la trayectoria del gasto en EM a nivel institucional.

Teniendo en cuenta los análisis realizados, se considera que el grupo de los IFN- $\beta$  corresponden a intervenciones que no resultan económicas a largo plazo para el manejo de la EMRR.

## Conclusiones

Bajo los supuestos presentados en este trabajo y desde la perspectiva de la CCSS, la introducción del ocrelizumab representa un ahorro presupuestario significativo a lo largo de los próximos cinco años. Los beneficios en la reducción de recaídas y un régimen de dosificación muy manejable de corto plazo en la mayoría de las personas permiten recomendar, tanto clínica como económicamente, el uso racional y progresivo del producto en este contexto.

Es importante recordar que la elección de la intervención específica para cada persona está a cargo del médico tratante y depende de las características clínicas, lo que puede contraindicar cierta intervención, o hacerlo mejor candidata a otras.

## Contribución de los autores

Conceptualización: todos los autores. Curación de datos: todos los autores. Análisis formal: Mario Medina y Miguel Barboza. Investigación: todos los autores. Metodología: todos los autores. Administración del proyecto: Eugenia Cordero. Recursos: Mario Medina y Miguel Barboza. Supervisión: Eugenia Cordero y Luis G. Jiménez. Validación: Luis G. Jiménez y Miguel Barboza. Redacción del borrador original: todos los autores. Redacción de la revisión y edición: todos los autores.

## Financiamiento

Universidad de Costa Rica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Cree B, Hauser S. Esclerosis múltiple. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo Dan, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Principios de Medicina Interna. 21.ª ed. Nueva York: McGraw Hill; 2022.
- Pastor Quirós L, Ugalde R. Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta 1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa. *Rev Neuroeje*. 2017;30(2):31-52.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36.
- Cencioni MT, Mattosio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA. B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(7):399-414.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430-8.
- Valverde Espinoza J, Vargas Howell R, Parajeles Vindas A, Fernández Morales H, Carazo Céspedes K, Rosales Bravo L, et al. Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. *Rev Neuroeje*. 2015;28(2):69-120.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
- Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS Drugs*. 2018;32(9):813-26.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD011381.
- Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahike F. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology*. 2001;57(11): 1969-75.
- PRISMS Study Group. Randomised double- blind placebo-controlled study of interferon beta- 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9139):1498-504.
- Repovic P. Management of multiple sclerosis relapses. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(3):655-69.
- La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD009371.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9): 899-910.
- Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kember B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-27.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al.; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
- Cree BAC, Pradhan A, Pei J, Williams MJ. Efficacy and safety of ocrelizumab vs interferon beta-1a in participants of African descent with relapsing multiple sclerosis in the Phase III OPERA I and OPERA II studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:103010.
- Vásquez-Céspedes J, Fernández-Morales H, Valverde-Espinoza JA, Moraga-López A, Carazo-Céspedes K. Perfil demográfico y clínico de la esclerosis múltiple en Costa Rica: revisión de la casuística nacional a diciembre de 2017. *Neurol Arg*. 2017;13(2):69-77.
- República de Costa Rica. Ley General de Salud. Ley 5395. Art. 3 [Internet]. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa, 1973. Disponible en: [https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=6581](https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=6581)
- Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.). Lista Oficial de Medicamentos y Normativa. LOM 2023 [Internet]. Caja Costarricense de Seguro Social. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/flip/lom/#pag/1>
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices—budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-47.
- McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al. Systematic review, and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:55-61.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
- Juanatey A, Blanco-García L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;66(12):423-33.
- Mancinelli CR, de Rossi N, Capra R. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: Safety, efficacy, and pharmacology. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:765-76.
- Weinstock-Guttman B, Bermel R, Cutter G, Freedman MS, Leist TP, Ma X, et al. Ocrelizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis after a suboptimal response to previous disease-modifying therapy: A nonrandomized controlled trial. *Mult Scler*. 2021;28(5):790-800.
- Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, Volar L, et al. Ocrelizumab in multiple sclerosis: a real- world study from Spain. *Front Neurol*. 2021;11:592304.
- Dirks P, Zingler V, Leemhuis J, Berthold H, Hieke-Schulz S, Wormser D, et al. Design of a non-interventional post-marketing study to assess the long-term safety and effectiveness of ocrelizumab in German real world multiple sclerosis cohorts - The CONFIDENCE study protocol. *BMC Neurology*. 2020;20(1):95.
- Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(12):998-1009.
- Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, Belachew S, et al. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2018;24(14):1862-70.
- Cortesi PA, Paolicelli D, Capobianco M, Cozzolino P, Mantovani LG. The value and sustainability of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: a cost- effectiveness and budget impact analysis. *Farneconomia*. 2019;20(1).

## La administración de melatonina no muestra efectos sobre la depresión y la ansiedad en la enfermedad de Parkinson: estudio piloto

### Melatonin administration showed no effect on depression and anxiety in Parkinson's disease: pilot study

Daniela L.C. Delgado-Lara<sup>1,2</sup>, Genaro G. Ortiz<sup>2,3</sup>, Héctor A. González-Usigli<sup>3</sup>,  
G. Viviana González-Enríquez<sup>2</sup>, Efrain Chavarria-Avila<sup>2</sup> y Blanca M. Torres-Mendoza<sup>2,4\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Formación Universitaria, Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan; <sup>2</sup>Departamento de Disciplinas Filosóficas, Metodológicas e Instrumentales, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Jal.; <sup>3</sup>Departamento de Neurología, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Jal.; <sup>4</sup>División de Neurociencias, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Jal. Guadalajara, México

#### Resumen

**Antecedentes:** Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) suelen presentar trastornos neuropsiquiátricos, que son síntomas no motores que disminuyen su calidad de vida como depresión y ansiedad. **Objetivo:** Analizar el efecto de la administración de melatonina (MEL) sobre los niveles de depresión y ansiedad en pacientes con EP. **Métodos:** Se realizó un estudio piloto como ensayo clínico cruzado, aleatorizado, doble ciego en 26 pacientes con EP en estadios 1-3 de Hoen y Yahr, quienes recibieron 25 mg de MEL o placebo al mediodía y 30 minutos antes de acostarse durante tres meses. La depresión y la ansiedad se midieron con el Cuestionario de Depresión de Beck y el Cuestionario de Ansiedad de Beck, respectivamente. **Resultados:** El 73% de los pacientes con EP presentó depresión y el 96% ansiedad, y después de la intervención estos porcentajes se mantuvieron. **Conclusión:** A esta dosis se encontró que MEL no tuvo efecto sobre los niveles de depresión y ansiedad en pacientes con EP. Se necesitan más estudios con periodos de administración más prolongados y el uso de diferentes dosis para evaluar los efectos de la MEL en la EP.

**Palabras clave:** Melatonina. Depresión. Ansiedad. Enfermedad de Parkinson.

#### Abstract

**Background:** Patients with Parkinson's disease (PD) usually present neuropsychiatric disorders, which are non-motor symptoms that diminish their quality of life such as depression and anxiety. **Objective:** To analyze the effect of the administration of melatonin (MEL) on the levels of depression and anxiety in patients with PD. **Methods:** A pilot study as a cross-controlled, randomized, double-blind, clinical trial was conducted in 26 patients with PD in stages 1-3 from Hoen and Yahr, who received 25 mg of MEL or placebo at noon and 30 min before bedtime for 3 months. Depression and anxiety were measured with Beck's Depression Questionnaire and Beck's Anxiety Questionnaire, respectively. **Results:** Seventy-three percent of the PD patients presented with depression, and 96% presented with anxiety, and after the intervention these percentages remained.

#### \*Correspondencia:

Blanca M. Torres-Mendoza  
E-mail: blanca.torresm@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 07-10-2024  
Fecha de aceptación: 08-10-2024  
DOI: 10.24875/ANC.M2400018

Disponible en línea: 16-12-2024  
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):139-145  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusion:** At this dosage, MEL was found to lack effect on levels of depression and anxiety in PD patients. Further studies with longer administration periods and the use of different dosages are needed to evaluate the effects of MEL in PD.

**Keywords:** Melatonin. Depression. Anxiety. Parkinson's disease.

## Antecedentes

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta al 2% de las personas mayores de 60 años, debido a una pérdida de neuronas en la sustancia negra pars compacta. La EP se caracteriza por síntomas motores tales como bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural. No obstante, síntomas no motores tales como la depresión, la ansiedad, y problemas digestivos y urinarios aparecen 10 años antes de los síntomas motores. A medida que avanza la enfermedad, pueden surgir diversas complicaciones que conllevan un alto coste asociado a los cuidados y una peor calidad de vida tanto para el paciente como para sus cuidadores<sup>1,2</sup>.

Los pacientes con EP presentan alteraciones en el ciclo circadiano: la producción de melatonina (MEL) disminuye, suben los niveles de cortisol y la expresión de los genes reloj (*PER1* y *BMAL1*), que regulan este ciclo, se ve alterada<sup>3,4</sup>. En este sentido, en pacientes con EP es habitual encontrar alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, lo cual afecta negativamente la calidad de vida y aumenta la depresión, la cual es, a su vez, un factor de riesgo para la ansiedad<sup>5</sup>. En México, alrededor del 38-55% de los pacientes con EP padecen depresión<sup>6,7</sup>; en consecuencia, la búsqueda de tratamientos que mejoren sus síntomas, así como los de la ansiedad y los trastornos del sueño, es primordial. Los antidepresivos más utilizados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los cuales reducen los síntomas motores<sup>8</sup>. No obstante, debido a sus efectos adversos comunes, como el aumento de la ansiedad (ISRS) o sus efectos anticolinérgicos y sedantes (IMAO), la búsqueda de nuevos tratamientos continúa<sup>9</sup>.

La MEL, una hormona sintetizada naturalmente en el cuerpo que regula el ciclo circadiano y que también puede administrarse de forma exógena, ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras, anti-inflamatorias y antioxidantes<sup>10-12</sup>. Además de tener el potencial de mejorar los síntomas motores, puede hacer lo mismo para los no motores que experimentan los pacientes con EP tales como trastornos del sueño, ansiedad, depresión, memoria y disfunciones cognitivas<sup>13</sup>. En este sentido, la hipótesis es que la MEL mejora los

niveles de depresión y ansiedad en pacientes con EP. El presente trabajo tuvo como objetivo analizar el efecto de la administración de MEL sobre los niveles de depresión y ansiedad en pacientes con EP.

## Métodos

Se realizó un ensayo clínico piloto de diseño cruzado, controlado, doble ciego y aleatorizado de 26 pacientes con EP atendidos en la Clínica de Trastornos del Movimiento (CTM) del Departamento de Neurología, en la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Centro Médico Nacional de Occidente (Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]) en México. Basado en datos previos publicados por Kakhaki et al.<sup>14</sup>, para la diferencia en el puntaje del Inventario de Depresión de Beck en el grupo que recibió MEL, se calculó el tamaño de la muestra con el programa G\*Power v.3.19.7 (© 2023 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) con  $\alpha = 0.05$  y  $\beta = 0.95$ , obteniendo un tamaño de muestra mínimo de 11 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 20 años, con EP en etapas 1-3 (según la clasificación de Hoehn y Yahr) que aceptaran participar firmando una carta de consentimiento informado. Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes con trastornos del movimiento distintos a la EP, que hubieran tenido talamotomía, palidotomía o estimulación cerebral profunda, que estuvieran embarazadas o que consumieran alcohol, café o suplementos antioxidantes. Este estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, con N° de registro: R-2018-785-019 y se adhiere a los preceptos aparecidos en la Declaración de Helsinki de 2013.

La aleatorización se realizó para dos grupos de pacientes utilizando un generador de números al azar *online* (<https://pinetools.com/random-number-generator>). Un investigador no clínico llevó a cabo la asignación doble ciego en dos grupos: el Grupo MEL-Placebo y el Grupo Placebo-MEL. Los horarios de administración se eligieron en función de los niveles más bajos de los marcadores del ritmo circadiano, específicamente los genes reloj *PER1* y *BMAL1*, en la mañana y en la noche, respectivamente<sup>15,16</sup>. Las decisiones sobre la dosificación y el horario de administración se basaron en investigaciones previas realizadas por nuestro



equipo. En ese estudio, se administró a los pacientes con EP la misma dosis a lo largo de 1 año, sin observar efectos adversos y sí alteraciones positivas en los marcadores de estrés oxidativo al final del tercer mes<sup>17</sup>. El Grupo MEL-Placebo recibió 25 mg de MEL a las 12 pm y 30 minutos antes de dormir durante 3 meses, seguido de 4 días sin medicación (periodo de lavado) y, luego, 25 mg de placebo a las 12 pm y 30 minutos antes de dormir durante 3 meses. El Grupo Placebo-MEL recibió 25 mg de placebo a las 12 pm y 30 minutos antes de dormir durante 3 meses, seguido de 4 días de lavado, y luego 25 mg de MEL a las 12 pm y 30 minutos antes de dormir durante 3 meses.

## MEL

La MEL y el placebo se administraron en presentación farmacéutica de gel, en un sobre que contenía agua, gelatina, goma, azúcar e inulina como base; con sabor a piña y coco, aceite de coco como solubilizante y antioxidante, lecitina de soya como emulsionante y como compuesto activo, 25 mg de MEL. El ocultamiento de la asignación (enmascaramiento) lo llevó a cabo la empresa Kurago Biotek® que proporcionó los geles. Los sobres se entregaron en paquetes oscuros para protegerlos de la luz; eran del mismo color y tamaño y fueron etiquetados con la leyenda del grupo en amarillo o verde. Un tercero no involucrado en el estudio, administró los sobres de gel a los pacientes cada mes. El enmascaramiento no fue revelado hasta que el estudio fue completado. También se entregó un diario al paciente, donde colocaba los días en los que ingería los geles y escribía si tenía algún efecto adverso.

Se realizaron mediciones al inicio del estudio (nivel basal), a los 3 meses del primer periodo, al final del periodo de lavado y al final de los 3 meses del segundo periodo de tratamiento, a las 9 am y en ayunas. A continuación, se mencionan los instrumentos utilizados para medir depresión y ansiedad.

## Cuestionario de depresión de Beck

El inventario de depresión de Beck (BDI) es un instrumento autoadministrado que contiene 21 ítems que evalúan la gravedad de los síntomas de la depresión. Las puntuaciones para la población mexicana son: 0-9 puntos, depresión mínima; 10-16 puntos, depresión leve; 17-29 puntos, depresión moderada; y 30-63 puntos, depresión grave<sup>18</sup>. Se utilizó un resultado igual o mayor a 10 para clasificar a los pacientes con

depresión. En la población mexicana, el BDI tiene una validez concurrente adecuada ( $r = 0.70$ ) y una alta consistencia interna ( $\alpha = 0.87$ )<sup>18</sup>.

## Cuestionario de ansiedad de Beck

El inventario de ansiedad de Beck (BAI) es un instrumento autoadministrado que se emplea para evaluar la gravedad de los síntomas de ansiedad de una persona y distinguir entre los síntomas de ansiedad y depresión. Se pidió al paciente que respondiera hasta qué punto le había afectado una serie de síntomas durante la semana previa. Tiene cuatro componentes principales: síntomas subjetivos, neurofisiológicos, autonómicos y de pánico. Las puntuaciones para la población mexicana son: de 0-5 puntos, ansiedad mínima; 6-15 puntos, ansiedad leve; 16-30 puntos, ansiedad moderada; y 31-63 puntos, ansiedad grave<sup>19</sup>. El criterio para considerar la ansiedad como clínicamente relevante, es obtener 16 o más puntos. En la población adulta mexicana, el BAI tiene una alta consistencia interna ( $\alpha = 0.83$ ) y un alto coeficiente de fiabilidad *test-retest* ( $r = 0.75$ )<sup>20</sup>.

También se utilizó el *Test* de Morisky Green y un diario de adherencia para evaluar el tratamiento<sup>21</sup>.

También se obtuvo información de nuestra base de datos de un estudio previo<sup>3</sup> para correlacionar nuestros resultados con la expresión de los genes reloj *BMAL1* y *PER1* medida con RTq-PCR, los trastornos del sueño con la escala EPWORTH y SCOPA-Sleep y el avance de la EP con la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS), que se divide en cuatro dominios: 1 – estado mental, comportamiento y ánimo; 2 – actividades de la vida diaria; 3 – motor; 4 – complicaciones motoras.

## Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Shapiro–Wilk para analizar la normalidad. El efecto residual (medición basal frente a después del lavado) y el efecto del periodo (medición al final del primer periodo frente al segundo periodo) se analizaron con la prueba de Wilcoxon para variables ordinales; el efecto de la secuencia (diferencia entre la medición final del segundo periodo menos la medición final del primer periodo entre tratamientos) se calculó empleando la prueba U de Mann–Whitney. También se empleó la prueba U de Mann–Whitney para comparar el efecto del placebo frente a la MEL. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para correlacionar la depresión y la ansiedad con la expresión de los

genes reloj *PER1* y *BMAL1*, los trastornos del sueño y el avance de la EP. Para todas las comparativas a dos colas, se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0.05$ . La magnitud del efecto de los tratamientos se convirtió a la *d* de Cohen (diferencia entre 2 medias dividida por 1 desviación estándar), donde valores  $d > 0.20$  fueron sugestivos de un pequeño efecto, los valores  $d > 0.50$  de un efecto medio y los valores  $d > 0.80$  de un efecto grande.

## Resultados

De los 150 pacientes del MDC aptos para el estudio, 122 fueron excluidos porque no respondieron a la llamada telefónica ( $n = 78$ ), por carecer de algunos criterios de inclusión ( $n = 40$ ) o por negarse a participar ( $n = 4$ ). Los 28 restantes fueron incluidos en el estudio, 14 de los cuales iniciaron tratamiento en el grupo MEL-Placebo y 14 en el grupo Placebo-MEL; no obstante, en el grupo MEL-Placebo, 2 pacientes tuvieron que abandonar el estudio antes de la segunda medición. Debido a la naturaleza de cruzamiento del estudio, la intervención se realizó en los 26 pacientes, a tratamiento con placebo y MEL, y en cruzamiento, las comparaciones se duplicaron a 52. Previo a la comparación de la MEL y el placebo, se verificó la ausencia de efecto residual, el periodo y la secuencia. El 65% de los participantes eran varones, con una mediana de edad de 55 años. No hubo diferencias entre los grupos en las variables clínicas y sociodemográficas.

### Depresión y ansiedad

A nivel basal, el 73-96% de los pacientes tenía depresión y ansiedad, respectivamente. No hubo cambios significativos tras la intervención (Tabla 1).

### Correlaciones

Las mediciones basales mostraron que la ansiedad guardaba una correlación moderada con la depresión ( $\rho = 0.442$ ;  $p = 0.027$ ), las complicaciones motoras (UPDRS 4) ( $\rho = 0.588$ ;  $p = 0.002$ ) y la calidad total de horas de sueño ( $\rho = 0.477$ ,  $p = 0.016$ ) y una baja correlación con la somnolencia nocturna ( $\rho = 0.396$ ,  $p = 0.050$ ).

Tras la intervención, en el grupo placebo, la ansiedad guardaba una correlación alta con la depresión ( $\rho = 0.740$ ,  $p = 0.004$ ); se mantuvo la correlación con la somnolencia nocturna ( $\rho = 0.634$ ,  $p = 0.020$ ) y las complicaciones motoras ( $\rho = 0.571$ ,  $p = 0.041$ ), lo cual

quedó reflejado en la alta correlación con UPDRS1 (asociada al estado mental, comportamiento y ánimo) ( $\rho = 0.746$ ,  $p = 0.003$ )

En el grupo MEL, la ansiedad ya no fue asociada a los niveles de depresión ( $\rho = 0.518$ ,  $p = 0.085$ ) sino a las complicaciones motoras ( $\rho = 0.743$ ,  $p = 0.006$ ) y la somnolencia nocturna ( $\rho = 0.908$ ,  $p = 0.0001$ ). La depresión guardó, no obstante, una relación moderada con la somnolencia y una excesiva somnolencia durante el día (cuestionario de Epworth) ( $\rho = 0.583$ ,  $p = 0.047$ ), así como una alta correlación con la somnolencia nocturna ( $\rho = 0.671$ ,  $p = 0.017$ ) y con la expresión del gen *BMAL1* ( $\rho = 0.740$ ,  $p = 0.006$ ); se debe mencionar que la expresión de los genes reloj *BMAL1* y *PER1* se vió alterada en estos pacientes<sup>3</sup>.

### Seguridad de la MEL

El 46% de los participantes, tanto de los grupos placebo como MEL, reportó somnolencia diurna, cefaleas y náuseas como efectos adversos, mientras que el resto no reportó algún síntoma.

## Discusión

La depresión y la ansiedad son dos síntomas psiquiátricos prevalentes en pacientes con EP; y según la ubicación y escala utilizada, se reportan porcentajes diferentes, que van del 20 al 90%<sup>22,23</sup>. La alta prevalencia de depresión y ansiedad hallada en nuestros pacientes, podría explicarse por las etapas de Braak de avance de la EP ya que, en la etapa 2, muestran degeneración del núcleo del rafe y del *locus coeruleus*, estructuras ricas en serotonina<sup>24</sup>.

Tras la intervención con MEL, no se observó un descenso significativo de la puntuación del BDI empleado para valorar la depresión y la ansiedad, a pesar de que la MEL tiene efectos ansiolíticos y se emplea para reducir las dosis de benzodiazepinas o eliminarlas completamente<sup>25</sup>. Cabe señalar que al administrar MEL junto con los fármacos que suelen tomar los pacientes con EP, tales como las benzodiazepinas, se observan efectos adversos mínimos o nulos<sup>26</sup>. Se han descrito diferencias en la efectividad de la MEL a la hora de reducir la ansiedad y la depresión<sup>25</sup>. Madsen et al. reportan que el uso de 25 mg de un agonista de la MEL (agomelatina) es un efectivo antidepresivo<sup>27</sup> y Shabani et al. dicen haber administrado 10 mg de MEL durante 12 semanas, 1 h antes de acostarse y haber hallado mejoras significativas en la depresión y ansiedad frente a un placebo, en

**Tabla 1.** Sujetos clasificados con depresión y ansiedad

Variable	Basal (n = 26)		Placebo (n = 26)		Melatonina (n = 26)		p	d
	n	%	n	%	n	%		
Nivel de depresión								
Mínima	7	27	7	27	6	23	*0.780 P0.477€ M0.858€	*0.077
Leve	7	27	6	23	6	23		
Moderada	5	19	10	38.5	11	42		
Severa	7	27	3	11.5	3	11.5		
Nivel de ansiedad								
Mínima	1	4	2	8	2	8	*0.302* P0.206€ M0.782€	*-0.211
Leve	3	11	3	11.5	3	11.5		
Moderada	12	46	13	50	8	31		
Grave	10	39	8	31	13	50		

\*Según los criterios de gravedad de Jurado et al.<sup>18</sup> y Robles et al.<sup>20</sup>. N = Frecuencia, % = porcentaje, Prueba U de Mann-Whitney entre Placebo y MEL, €Prueba de rangos con signo de Wilcoxon entre Placebo o MEL frente a los valores basales. MEL: melatonina.

mujeres con síndrome de ovario poliquístico<sup>28</sup>. Por otro lado, Hansen et al. y De Crescenzo et al. dicen que la MEL no afecta las alteraciones del estado de ánimo<sup>29,30</sup>.

Es posible que el horario de administración influya en los efectos descritos por el paciente: Golombek et al. administraron MEL a ratas a las 12:00 y 18:00 h y pudieron confirmar su máximo efecto ansiolítico a las 18:00 h mientras que en otro grupo administraron diazepam, que, a diferencia de la MEL, tuvo un efecto ansiolítico en ambos horarios<sup>31</sup>, lo cual podría deberse a que cuando la MEL se toma de noche y se fija a sus receptores, los deja sin respuesta durante 24 h hasta que se regeneran<sup>32</sup>. En el presente estudio, la MEL se administró en un horario similar, lo cual podría explicar su nula disminución de los niveles de estos trastornos psiquiátricos, ya que, tal y como mencionan Golombek et al., la MEL solo ejerce su efecto ansiolítico cuando se administra en horario de tarde-noche.

Respecto a las correlaciones encontradas en los pacientes en las mediciones iniciales, es común que coincidan depresión y ansiedad y que sus síntomas estén fuertemente correlacionados. No obstante, si un paciente tiene ansiedad, los síntomas depresivos suelen aparecer después y viceversa<sup>33</sup>. Además de los trastornos del sueño, estas alteraciones psiquiátricas son los factores predominantes que disminuyen la calidad de vida de los pacientes y aumentan la gravedad de los síntomas motores<sup>34-37</sup>.

Tras la intervención, se observó que aquellos pacientes que recibieron placebo tuvieron una mayor correlación entre ansiedad, depresión, complicaciones motoras y trastornos del sueño, lo cual se reflejó en

la correlación con la sección 1 del UPDRS (estado mental, comportamiento y ánimo). Aquellos que recibieron MEL ya no mostraron esta correlación entre ambos trastornos psiquiátricos. Una posible explicación para la desaparición de esta asociación podría ser la redistribución de los casos depresivos; no obstante, la menor puntuación del BDI de este grupo no fue estadísticamente significativa y hubo menos casos de síntomas de depresión grave. Aun así, el 42 y 12% de los pacientes con EP presentaron depresión moderada y grave, respectivamente, lo cual explica la relación existente entre somnolencia diurna excesiva y somnolencia nocturna<sup>34,35,37</sup>.

Por último, diferentes estudios en modelos animales y ensayos clínicos vienen a demostrar que la alteración del ciclo circadiano se asocia a los trastornos psiquiátricos; concretamente, los niveles más bajos del gen *BMAL1* se asocian a niveles más altos de depresión, tal y como se encontró en el grupo que recibió MEL<sup>38-42</sup>.

Algunas de las limitaciones de nuestro estudio fueron la falta de mediciones de marcadores periféricos del ciclo circadiano como los niveles de MEL y cortisol, la medición de la expresión de los genes reloj en diferentes momentos del día y la medición del uso de fármacos antidepressivos como variable interviniente. La propuesta a corto plazo es valorar el uso de la MEL en un diseño paralelo, durante más tiempo, con una única dosis más baja, preferentemente durante la tarde-noche, para ejercer su efecto ansiolítico y medir los marcadores periféricos y moleculares del ritmo circadiano tal y como se citó anteriormente.

## Conclusiones

Más de 3/4 de los pacientes con EP presentaron altos niveles de depresión y ansiedad. Después de 3 meses de tratamiento con MEL o placebo, siguieron reportándose indicios de ambos trastornos psiquiátricos, lo cual se asoció a complicaciones motoras y trastornos del sueño.

## Agradecimientos

A los pacientes, por su participación y cooperación.

## Contribución de los autores

Concepción y diseño: G.G. Ortiz, B.M. Torres-Mendoza y D.L.C. Delgado-Lara; apoyo administrativo: G.V. González-Enríquez; provisión de materiales del estudio o pacientes: H.A. González-Usigli y G.G. Ortiz; recopilación y organización de datos: D.L.C. Delgado-Lara y B.M. Torres-Mendoza; análisis e interpretación de los datos: E. Chavarria-Avila, B.M. Torres-Mendoza y D.L.C. Delgado-Lara; redacción del manuscrito: todos los autores; aprobación final del manuscrito: todos los autores.

## Financiamiento

Esta investigación fue financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) [número de subvención: 404104].

## Conflicto de intereses

Kurago Biotek® donó los geles de MEL y placebo. Los responsables de la financiación no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio; en la recopilación, análisis ni interpretación de los datos; en la redacción del manuscrito, ni en la decisión de publicar los resultados.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.







## Bibliografía

- Gökçal E, Gür VE, Selvitop R, Yildiz GB, Asil T. Motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: effects on quality of life. *Noro Psikiyatr Ars.* 2017;54:143.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013.
- Delgado-Lara DL, González-Enríquez GV, Torres-Mendoza BM, González-Usigli H, Cárdenas-Bedoya J, Macías-Islas MA, et al. Effect of melatonin administration on the PER1 and BMAL1 clock genes in patients with Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110485.
- Gros P, Videnovic A. Overview of sleep and circadian rhythm disorders in parkinson disease. *Clin Geriatr Med.* 2020;36:119-30.
- Jiang SM, Yuan YS, Tong Q, Zhang L, Xu QR, Ding J, et al. The association between clinically relevant anxiety and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2015;36:2105-9.
- Rodríguez-Violante M, De Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Davila-Avila NM, Carreón-Bautista E, Estrada-Bellmann I, et al. Premotor symptoms and the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Mexican population. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;160:46-9.
- Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Villar-Velarde A, Corona T. Prevalence of non-motor dysfunction among Parkinson's disease patients from a tertiary referral center in Mexico City. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:883-5.
- Mills KA, Greene MC, Dezube R, Goodson C, Karmarkar T, Pontone GM. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33:642.
- Medina J, García de León M. Efectos secundarios de los antidepresivos. *Vigilia-Sueño.* 2004;16:48-57.
- Sánchez-López AL, Ortiz GG, Pacheco-Moises FP, Mireles-Ramírez MA, Bitzer-Quintero OK, Delgado-Lara DL, et al. Efficacy of melatonin on serum pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Med Res.* 2018;49:391-8.
- Ortiz GG, Morales-Sánchez EW, Pacheco-Moisés FP, Jiménez-Gil FJ, Macías-Islas MA, Mireles-Ramírez MA, et al. Effect of melatonin administration on cyclooxygenase-2 activity, serum levels of nitric oxide metabolites, lipoperoxides and glutathione peroxidase activity in patients with Parkinson's disease. *Gac Med Mex.* 2017;153(Supl 2):S72-81.
- Tamtaji OR, Reiter RJ, Alipoor R, Dadgostar E, Kouchaki E, Asemi Z. Melatonin and parkinson disease: current status and future perspectives for molecular mechanisms. *Cell Mol Neurobiol.* 2020;40:15-23.
- Mack JM, Schamne MG, Sampaio TB, Pértile RA, Fernandes PA, Markus RP, et al. Melatonergic system in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and nonmotor symptoms. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3472032.
- Kakhaki RD, Ostadmohammadi V, Kouchaki E, Aghadavod E, Bahmani F, Tamtaji OR, et al. Melatonin supplementation and the effects on clinical and metabolic status in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195:105878.
- Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, Fisher K. Sleep and circadian rhythm regulation in early parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71:589-95.
- Cai Y, Liu S, Sothern RB, Xu S, Chan P. Expression of clock genes Per1 and Bmal1 in total leukocytes in health and Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17:550-4.
- Ortiz G, Morales-Sanchez E, Pacheco-Moisés F, Jiménez-Gil F, Macías-Islas M, Mireles-Ramírez M, et al. Efecto de la administración de melatonina sobre la actividad de la ciclooxygenasa-2, la concentración sérica de metabolitos del óxido nítrico, los lipoperoxidos y la actividad de la glutatión peroxidasa en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex.* 2017;153:72-81.
- Jurado S, Villegas ME, Méndez L, Rodríguez F, Loperena V, Varela R. La estandarización del inventario de depresión de beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Ment.* 1998;21:26-31.

19. Padrós Blázquez F, Montoya Pérez KS, Bravo Calderón MA, Martínez Medina MP. Propiedades psicométricas del inventario de ansiedad de beck (BAI, Beck Anxiety Inventory) en población general de México. *Ansiedad Estrés*. 2020;26:181-7.
20. Robles R, Varela R, Jurado S, Páez F. Versión mexicana del inventario de ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Rev Mex Psicol*. 2001;18:211-8.
21. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Bazán-Rodríguez L, De La Cruz-Landero A, Camacho-Ordóñez A, González-Latapi P, et al. Adherencia y percepción del tratamiento antiparkinsoniano en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neurocienc*. 2014;15:11-7.
22. Ortiz GG, González-Usigli H, Pacheco-Moisés FP, Velázquez-Brizuela IE, Sánchez-López AL, González-Renovato ED, et al. Diferencias de género en pacientes con depresión y ansiedad con enfermedad de Parkinson. *Arch Neurociencias*. 2020;25:51-60.
23. Sudeshna R, Agarwal P. Depression and anxiety in parkinson disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36:93-104.
24. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Progresión premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex*. 2011;147:22-32.
25. Baandrup L, Fagerlund B, Glenthøj B. Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267:163-71.
26. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:913-23.
27. Madsen MT, Isbrand A, Andersen UO, Andersen LJ, Taskiran M, Simonsen E, et al. The effect of Melatonin on depressive symptoms, anxiety, circadian and sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18:81.
28. Shabani A, Foroozanfard F, Kavossian E, Aghadavod E, Ostadmohammadi V, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2019;250:51-6.
29. Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145:683-95.
30. De Crescenzo F, Lennox A, Gibson JC, Cordey JH, Stockton S, Cowen PJ, et al. Melatonin as a treatment for mood disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136:549-58.
31. Golombek DA, Martini M, Cardinali DP. Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. *Eur J Pharmacol*. 1993;237:231-6.
32. Chen HJ, Brainard GC 3<sup>rd</sup>, Reiter RJ. Melatonin given in the morning prevents the suppressive action on the reproductive system of melatonin given in late afternoon. *Neuroendocrinology*. 1980;31:129-32.
33. Jacobson NC, Newman MG. Anxiety and depression as bidirectional risk factors for one another: a meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Bull*. 2017;143:1155-200.
34. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, et al. Correlation between depressive symptoms and nocturnal disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:15-9.
35. Gould CE, Spira AP, Liou-Johnson V, Cassidy-Eagle E, Kawai M, Mashal N, et al. Association of anxiety symptom clusters with sleep quality and daytime sleepiness. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018;73:413-20.
36. Kelly MJ, Lawton MA, Baig F, Ruffmann C, Barber TR, Lo C, et al. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord*. 2019;34:1174-83.
37. Hinkle JT, Perepezko K, Gonzalez LL, Mills KA, Pontone GM. Apathy and anxiety in de novo Parkinson's disease predict the severity of motor complications. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;8:76-84.
38. Sato F, Kohsaka A, Takahashi K, Otao S, Kitada Y, Iwasaki Y, et al. Smad3 and Bmal1 regulate p21 and S100A4 expression in myocardial stromal fibroblasts via TNF- $\alpha$ . *Histochem Cell Biol*. 2017;148:617-24.
39. Haque SN, Booreddy SR, Welsh DK. Effects of BMAL1 manipulation on the Brain's master circadian clock and behavior. *Yale J Biol Med*. 2019;92:251-8.
40. Qiu P, Jiang J, Liu Z, Cai Y, Huang T, Wang Y, et al. BMAL1 knockout macaque monkeys display reduced sleep and psychiatric disorders. *Natl Sci Rev*. 2019;6:87-100.
41. Faltraco F, Palm D, Coogan A, Simon F, Tucha O, Thome J. Molecular link between circadian rhythmicity and mood disorders. *Curr Med Chem*. 2021;28:5692-709.
42. Von Schantz M, Leocadio-Miguel MA, McCarthy MJ, Papiol S, Landgraf D. Genomic perspectives on the circadian clock hypothesis of psychiatric disorders. *Adv Genet*. 2021;107:153-91.

## Revisión exploratoria sobre los tratamientos experimentales para la enfermedad de Parkinson: terapias de precisión y de amplio espectro

### A scoping review on experimental therapeutics for Parkinson's disease: precision- and broad-targeted therapies

Cesarina L. Torres-Vásquez<sup>1</sup> , Diana P. Romero-Terán<sup>2</sup> , Arturo Abundes-Corona<sup>2</sup> ,  
Amin Cervantes-Arriaga<sup>2</sup> , Mayela Rodríguez-Violante<sup>2,3</sup>  y Ana J. Hernández-Medrano<sup>2,4\*</sup> 

<sup>1</sup>Unidad de Neurología y Neurocirugía, Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina, Santo Domingo, República Dominicana; <sup>2</sup>Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Clínica de Trastornos del Movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Programa de Maestría en Estudios Profesionales (MPS) en Ciencias de Datos, University of Maryland, Baltimore, EE.UU.

#### Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por una heterogeneidad clínica y una etiopatogenia multifactorial. Si bien el enfoque convencional para el cuidado de las y los pacientes se centra en el manejo sintomático, las estrategias más recientes proponen métodos para proteger las neuronas dopaminérgicas al dirigirse a vías moleculares específicas. Estos medicamentos experimentales se clasifican en: (1) de precisión o de amplio espectro según su mecanismo de acción, (2) nuevas formulaciones antiparkinsonianas y (3) de reposicionamiento. Esta revisión narrativa resumirá los aspectos más relevantes de las terapias de precisión y de amplio espectro más actuales. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en PubMed para recopilar la evidencia sobre los medicamentos experimentales en la EP, abarcando el periodo 2013 a 2023. Además, se revisó el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov. Se están investigando diversas estrategias potencialmente neuroprotectoras, incluyendo fármacos dirigidos a vías moleculares implicadas en la patogénesis de la EP, centrándose en inhibir la agregación de alfa-sinucleína mal plegada. Asimismo, se están explorando terapias dirigidas a mitocondrias, lisosomas y estrés oxidativo debido a su papel en la salud y supervivencia neuronal. Los blancos de precisión, como ciertas proteínas, se están investigando mediante terapias génicas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de cinasas y moléculas pequeñas. Muchos de estos tratamientos se encuentran todavía en fases tempranas de desarrollo y su seguridad y eficacia a largo plazo aún no se han establecido. El panorama de las terapias experimentales genera optimismo para lograr mejores resultados y calidad de vida para quienes viven con EP.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson. Terapias en investigación. Terapia molecular dirigida. Reposicionamiento de fármacos. Agentes antiparkinsonianos. Medicina de precisión.

#### Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by clinical heterogeneity and multifactorial etiopathogenesis. Although the conventional approach to patient care primarily emphasizes managing symptoms using dopami-

#### \*Correspondencia:

Ana J. Hernández-Medrano

E-mail: anajimenahmedrano@umbc.edu

Fecha de recepción: 20-05-2024

Fecha de aceptación: 13-06-2024

DOI: 10.24875/ANC.M24000019

Disponible en línea: 16-12-2024

Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):146-160

[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*nergic drugs, newer strategies propose methods to protect dopaminergic neurons by targeting molecular pathways. These experimental medications are here as (1) precision or broad-targeted therapies according to their mechanism of action, (2) new antiparkinsonian formulations, and (3) repurposed drugs. This narrative review will summarize the most relevant aspects of up-to-date precision or broad-targeted therapies. A comprehensive literature search of PubMed was performed, to summarize the current evidence regarding experimental medications in PD, between 2013 and 2023. In addition, ClinicalTrials.gov was revised. Several potential neuroprotective strategies are under investigation, including drugs targeting specific molecular pathways implicated in PD pathogenesis. Research is focused on inhibiting the aggregation of misfolded alpha-synuclein, a key protein associated with PD. In addition, therapies targeting mitochondria, lysosomes, and oxidative stress are being explored due to their involvement in neuronal health and survival. Precision targets, including proteins are explored through gene therapies, monoclonal antibodies, kinase inhibitors, and small molecules. Many experimental drugs are still in the early phases of development, and their long-term safety and efficacy are yet to be established. The evolving landscape of experimental therapeutics instills optimism for improved outcomes and enhanced quality of life for individuals grappling with PD.*

**Keywords:** Parkinson disease. Investigational therapies. Molecular targeted therapy. Drug repositioning. Antiparkinson agents. Precision medicine.

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo complejo caracterizado por una heterogeneidad clínica y una etiología multifactorial, que incluye factores genéticos, proteínas patológicas y diversas alteraciones de sistemas biológicos. A pesar de que la levodopa se introdujo en 1960 como tratamiento principal<sup>1</sup>, existe una búsqueda continua de terapias modificadoras de la enfermedad y tratamientos para los síntomas resistentes a los fármacos dopaminérgicos estándar<sup>2</sup>. Las estrategias recientes se han orientado a proteger las neuronas dopaminérgicas mediante la identificación de vías moleculares específicas<sup>3</sup> con la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína (aSyn) mal plegada identificada como un mecanismo fisiopatológico clave.

El desafío en el desarrollo de terapias efectivas modificadoras de la enfermedad se ha atribuido a la selección de poblaciones de estudio, la ausencia de biomarcadores específicos, modelos preclínicos inadecuados y el momento de inicio de la terapia<sup>4</sup>. La investigación farmacológica actual incluye terapias de precisión o de amplio espectro basadas en el mecanismo de acción, nuevos fármacos antiparkinsonianos y la reutilización de fármacos existentes<sup>5</sup>. Las terapias de precisión apuntan a proteínas y orgánulos específicos implicados en el avance de la EP<sup>6</sup>, mientras que los fármacos de amplio espectro buscan modificar las vías moleculares para aliviar los síntomas y desacelerar la progresión de la enfermedad, enfocándose en las anormalidades de aSyn y otras dianas moleculares<sup>7</sup>.

Además, los avances en las formulaciones de fármacos buscan mejorar el manejo de los síntomas motores

y no motores, desarrollando sistemas de liberación continua de fármacos<sup>8</sup> y formulaciones de liberación prolongada<sup>9</sup>. La reutilización de fármacos, utilizando medicamentos aprobados para otras dolencias, ha surgido como una estrategia rentable para identificar nuevos potenciales terapéuticos para la EP, con varios fármacos investigados por su eficacia en este nuevo contexto<sup>10</sup>.

Una revisión de 2022 de ensayos clínicos (EC) experimentales reveló una distribución de los estudios a través de diferentes fases, con los fármacos dopaminérgicos liderando los EC fase 1 (34.7%), el agonista del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1a) siendo notable en la fase 2 (50.3%), y los estudios de fase 3 (15%) enfocándose en fármacos dirigidos a los síntomas dopaminérgicos<sup>11</sup>. Este panorama resalta los esfuerzos y desafíos continuos en el desarrollo de estrategias de tratamiento integrales para la EP, destacando la necesidad de seguir investigando en dianas terapéuticas innovadoras y nuevos abordajes.

## Objetivos

El estudio tuvo como objetivo resumir los aspectos más relevantes de las terapias experimentales actuales para la EP.

## Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en PubMed utilizando los términos “PD AND emerging therapeutics”, “PD AND experimental medications”, “PD AND drug repurposing” y “PD AND new therapies”, con el fin de resumir la evidencia actual sobre fármacos experimentales publicados en inglés entre 2013 y 2023,

considerando que el tiempo requerido para completar las pruebas clínicas puede oscilar entre 10 y 15 años<sup>12</sup>. Tres revisores independientes evaluaron los artículos para su inclusión en este manuscrito.

Además, se revisaron los EC de EP registrados en ClinicalTrials.gov, considerando solo aquellos en fase de reclutamiento o que aún no han comenzado a reclutar, incluidas las fases de EC 1-3. Finalmente, los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos, inicialmente fueron incluidos si se consideraron útiles para mejorar la discusión u ofrecer un valor significativo al contexto y justificación de un estudio, aunque superaran el rango temporal del protocolo de búsqueda.

## Resultados

Tras el cribado de resúmenes de 736 artículos publicados, se incluyeron un total de 73 artículos científicos en esta revisión completa. Además, se incorporaron 725 EC en la evaluación.

Se analizaron inicialmente un total de 155 fármacos. Finalmente, se incorporaron 50 fármacos experimentales. Las [tablas 1 y 2](#) presentan estos fármacos finales según su mecanismo de acción<sup>13</sup>.

## Discusión

### Terapias dirigidas

#### DIANAS DE PRECISIÓN: PROTEÍNAS Y ORGANELOS

#### Proteínas

#### SNCA

Existen inmunizaciones activas y pasivas dirigidas a aSyn en EC de fase 1 y 2. El PD01A, una inmunoterapia activa específica contra aSyn, fue probada a efectos de seguridad y tolerabilidad en un estudio de personas con EP (PEP) en los estadios 1-2 de Hoehn y Yahr (H&Y) y neuroimágenes de seguimiento. Las personas participantes recibieron un total de 4 inmunizaciones subcutáneas de 15 o 75 µg. No se observaron efectos adversos graves asociados al tratamiento en ninguno de los grupos de participantes. No obstante, se necesitan más estudios de fase 2 para evaluar la eficacia de PD01A en la mejora de los síntomas motores<sup>14</sup>.

Un estudio de fase 2 evaluó la seguridad y eficacia de PRX002/RG7935 (prasinezumab), otro anticuerpo monoclonal. En este estudio, se administraron dosis bajas y altas del fármaco (1500 y 4500 mg) por

vía intravenosa entre PEP en los estadios 1-2 de H&Y, demostrando una buena tolerabilidad<sup>15</sup>. Si bien inicialmente estos resultados parecen prometedores para una posible opción futura para la EP, la terapia con prasinezumab no tuvo un efecto significativo sobre las medidas globales ni de imágenes del avance de la EP frente al placebo en el estudio PASADENA<sup>16</sup>. En la actualidad, se están reclutando PEP para un EC de fase 2b. Otra opción de inmunización pasiva es BIIB-054 (cinpanemab), un anticuerpo monoclonal derivado de humanos que ha completado la prueba fase 2. En un estudio aleatorizado en el que se administraron diferentes dosis de BIIB-054 (1.5, 15, 45, 90 y 145 mg/kg), se observó al final del estudio que casi todos los PEP mostraron una saturación completa de la formación del complejo BIIB-054/aSyn frente a las personas participantes sin EP. No obstante, las medidas clínicas del avance de la enfermedad y los cambios en la imagen DaTSPECT no variaron de las del placebo durante un periodo de 52 semanas en el estudio SPARK<sup>17</sup>.

### Cinasa 2 con repeticiones ricas en leucina (LRRK2)

El gen *LRRK2* está implicado en la patogénesis de la EP debido a variantes patogénicas asociadas a la enfermedad. *LRRK2* juega un papel esencial en varias funciones celulares, incluida la inflamación, la autofagia, la disfunción lisosomal y la diferenciación neuronal<sup>18</sup>. A pesar de su importancia en la EP, aún no se ha aprobado ningún inhibidor de *LRRK2* debido a los desafíos en encontrar candidatos adecuados, la falta de biomarcadores específicos y modelos preclínicos efectivos. Actualmente se están proponiendo dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para desarrollar inhibidores de *LRRK2*. DNL-201 es el primero y tiene el potencial de inhibir el gen *LRRK2* actuando sobre sus sustratos (Ps935 y Rab10). En la actualidad, se encuentra en estudios preliminares de fase 2 con buena tolerabilidad y evidencia prometedora de acción sobre biomarcadores lisosomales<sup>19</sup>. El segundo, BIIB122 (DNL-151), actualmente se encuentra en fase 2 y se están esperando los resultados. Este fármaco tiene como objetivo la actividad de la cinasa *LRRK2* y busca reducir los niveles de *LRRK2* en el cerebro, lo cual podría proporcionar beneficios terapéuticos para las PEP<sup>20</sup>. También ha demostrado efectos neuroprotectores en modelos preclínicos de la EP<sup>21</sup>.

ION-859, también conocido como BIIB094, es un oligonucleótido antisentido (ASO) diseñado para dirigir



**Tabla 1.** Terapias experimentales para la EP: terapias modificadoras de la enfermedad, dianas de precisión

Dianas de precisión	Mecanismo de acción
<b>Proteínas</b> SNCA PD01A PRX002/RG7935 (prasinezumab) BIIB-054 (cinpanemab)	Inmunoterapia activa específica contra la aSyn oligomérica (epítipo C-terminal) Anticuerpo monoclonal específico contra los agregados C-terminales Anticuerpo monoclonal específico contra los agregados N-terminales de origen humano
<b>LRRK2</b> DNL-201 BIIB122 (DNL-151) ION-859 (BIIB094) CHIR-99021 (laduviglusib) NP-12, NP031112 (tideglusib)	Inhibidor de <i>LRRK2</i> que actúa sobre los sustratos pS935 y Rab10 Inhibidor de la cinasa <i>LRRK2</i> y modulador de las vías lisosómicas Oligonucleótido antisentido que se une al ARN Inhibidor de GSK-3 $\alpha$ y GSK-3 $\beta$ Inhibidor no competitivo de GSK-3 $\beta$
<b>GBA</b> Ambroxol PR001 (LY3884961) LTI-291 GZ/SAR402671 (venglustat/ibiglustat) GZ667161 (GZ-161)	Chaperona de GCasa Terapia génica de GCasa utilizando un vector AAV9 Potenciador alostérico de GCasa Inhibidor de GCS Inhibidor de GCS basado en la quinuclidina
<b>DJ-1</b> CB101	Molécula pequeña que se fija a DJ-1 dirigiéndose a la chaperona
<b>PINK1</b> CV-06	Proteína recombinante Parkin permeable a las células
<b>HO-1</b> Terazosina	Antagonista del receptor $\alpha$ 1-adrenérgico que activa PGK1
<b>c-Abl</b> Ikt-148009 (risvodetinib)  AMN107 (nilotinib) Radotinib AAD-2004 (crisdesalazina)	Inhibidor selectivo de la cinasa c-Abl que también inhibe la enzima Abl2/Arg estrechamente relacionada Inhibidor de cinasa c-Abl de 2ª generación Inhibidor selectivo de cinasa Bcr-Abl Molécula de captura de espín e inhibidor de mPGES-1
<b>JNK</b> CEP-1347	Inhibidor de MLK3, MLK1 y MLK2, y bloqueador de la activación de JNK a nivel de la vía de señalización
<b>Orgánulos</b> <b>Mitocondrias</b> Inosina  Pioglitazona Coenzima Q10 (1,4-benzoquinona) Ácido ursodeoxicólico	Nucleósido purínico con acción antioxidante que aumenta los niveles de urato mejorando la disponibilidad de ATP Tiazolidinediona que actúa como agonista de PPAR- $\gamma$ Antioxidante que pertenece a la cadena de transporte de electrones Ácido biliar secundario, compuesto rescatador mitocondrial
<b>Lisosomas</b> Ambroxol Coenzima Q10 Rapamicina Trehalosa	Sobre-regulador de la biogénesis lisosomal y la autofagia Antioxidante que fomenta la función lisosomal y la salud mitocondrial Inmunosupresor que mejora la función lisosomal y reduce la acumulación de proteínas Disacárido que mejora el flujo autofágico y reduce la agregación de proteínas

AAV9: virus adenoasociado 9; Abl2/Arg: tirosina cinasa o gen relacionado con Abelson; aSyn: alfa-sinucleína; ATP: adenosín trifosfato; GBA: glucocerebrosidasa; GCasa:  $\beta$ -glucocerebrosidasa; GCS: glucosilceramida sintasa; GSK-3: cinasa 3 de la síntesis de glucógeno; DJ-1: proteína deglicasa; HO-1: hemo-oxigenasa 1; JNK: cinasa c-jun N-terminal; *LRRK2*: cinasa de repetición rica en leucina 2; MLK: cinasa de linaje mixto; mPGES-1: prostaglandina E2 sintetasa microsomal 1; PGK1: cinasa de fosfoglicerato 1; *PINK1*: cinasa inducida por PTEN 1; PPAR- $\gamma$ : receptor activado por proliferadores de peroxisomas  $\gamma$ ; RNA: ácido ribonucleico; SNCA: alfa-sinucleína.

la producción de la proteína *LRRK2* al fijarse a una región específica del ARN responsable de producir dicha proteína. Al prevenir la producción de la proteína *LRRK2*, ION-859 busca reducir la sobreactividad de la

proteína y prevenir el daño neuronal que lleva a la EP. Un estudio de fase 1 está reclutando participantes para evaluar la seguridad y tolerabilidad de dosis únicas y múltiples administradas por inyección intratecal<sup>22</sup>.

**Tabla 2.** Terapias experimentales para la EP: terapias modificadoras de la enfermedad, dianas de amplio espectro

Dianas amplias	Mecanismo de acción
<b>Producción y mal plegamiento de aSyn</b>	
NPT200-11 (UCB0599)	Inhibe la formación de dímeros y actúa sobre el mal plegamiento y la agregación de la aSyn
NPT088	Proteína de fusión humana IgG1 que contiene GAIM y está diseñada para atacar simultáneamente múltiples proteínas mal plegadas
Anle138b	Estabilizador de oligómeros tóxicos de aSyn y modulador de agregados
UB-312	Pequeño inhibidor de la enzima USP8
AV-1950D	Actúa sobre la actividad de la enzima MAO-B
MEDI-1341 (TAK-341)	Anticuerpo monoclonal diseñado para actuar sobre el C-terminal de la aSyn
LuAF82422	Anticuerpo monoclonal diseñado para actuar sobre el C-terminal de la aSyn
ATV	Programa que implica anticuerpos biespecíficos contra aSyn, utilizando un enfoque de TfR
AmNA-ASO	Oligonucleótido antisentido, específicamente dirigido al ARN mensajero de la proteína aSyn
<b>Transmisión célula a célula y otras vías moleculares</b>	
GLP-1 Teduglutida Liraglutida	Estimulador de los receptores GLP-1, moduladores de la señalización de insulina en el cerebro Estimulador de los receptores GLP-1, moduladores de la señalización de insulina en el cerebro
Calcio Isradipina	Bloqueador de canales de calcio dihidropiridina permeable al cerebro
Hierro Deferiprona	Quelante de hierro, reduce la sobrecarga de hierro cerebral
Inflamación Sargramostim	GM-CSF que aumenta el número/función de las células T reguladoras y reduce/transforma la respuesta de las células T efectoras proinflamatorias
AZD3241	Inhibidor selectivo e irreversible de la mieloperoxidasa
Inzomelid	Antagonista selectivo del inflammasoma NLRP3 que penetra en el cerebro
Simvastatina	Inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, con efectos antiinflamatorios y atenuación de la agregación de la aSyn
Azatioprina	Análogo de purina que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos, reduciendo la proliferación de linfocitos implicados en la amplificación de la respuesta inmune
DA-9805	Mezcla de tres extractos herbales que bloquea la producción de citocinas inducidas por LPS inhibiendo NF-κB y capaz de prevenir la agregación de la aSyn
KM-819	Actúa sobre FAF1 provocando apoptosis dependiente de caspasa-3 de las neuronas dopaminérgicas
MSDC-0160	Nuevo compuesto de tiazolidinediona que actúa sobre el transportador mitocondrial de piruvato y exhibe actividad de ahorro de PPAR-γ
LBT-3627	Inhibidor de sEH y agonista de VPAC-2
RTB-101	Inhibidor de PI3K con efectos secundarios inhibitorios sobre mTOR
Rapamicina	Producto de fermentación derivado de <i>Streptomyces hygroscopicus</i> , que inhibe la vía mTOR
mTORc1	
Cafeína	Estimulante que bloquea los receptores A2A de adenosina, ubicados en los receptores dopaminérgicos D2 en el estriado; también se une a aSyn, impidiendo su agregación
Curcumina	Polifenol natural encontrado en la cúrcuma que captura especies reactivas de oxígeno y quelantes de metales tóxicos
AZD8055	Inhibidor competitivo de ATP de la cinasa mTOR en mTORC1 y mTORC2 que aumenta el flujo autofágico, el número de lisosomas y el autofagosoma acidificado
Corinoxina	Alcaloide oxindólico, potenciador de la autofagia que promueve la eliminación de la aSyn, también inhibe la actividad de CK2
Piperina	Alcaloide natural hallado en la pimienta negra, que regula múltiples vías de señalización y tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores

AmNA-ASO: oligonucleótido antisentido modificado con ácidos nucleicos puenteados por amida; aSyn: alfa-sinucleína; CK2: cinasa de proteínas; FAF1: factor asociado FAS 1; GAIM: Motivo de Interacción General de Amiloides; GLP-1: péptido similar al glucagón 1; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; HMG-CoA: coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril; IgG: inmunoglobulina G; LPS: lipopolisacáridos; MAO-B: monoamina oxidasa B; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; mTORc1: complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos; NLRP3: dominio de pirina de la familia NLR que contiene 3; NF-κB: factor nuclear kappa de las cadenas ligeras potenciador de las células B activadas.; PI3K: cinasa de fosfoinosítido 3; sEH: hidrolasa epóxido soluble; TfR: receptor de la anti-transferrina; USP8: hidrolasa carboxil-terminal de ubiquitina 8; VPAC: receptor de péptido intestinal vasoactivo.

Otra diana terapéutica prometedora es la inhibición de la cinasa de glucógeno sintasa 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), que se sabe juega un papel significativo en la patología de la EP. Dos inhibidores de GSK3 $\beta$ , CHIR-99021 y tideglusib, han mostrado potencial en estudios preclínicos<sup>23</sup>. CHIR-99021 ha demostrado ser capaz de reducir la neuroinflamación y proteger contra la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos animales de EP<sup>24</sup>. Tideglusib ha demostrado ser capaz de reducir la agregación de aSyn y proteger contra la pérdida de neuronas dopaminérgicas en un modelo murino de EP. Además, se ha estudiado en un EC de fase 2 para parálisis supranuclear progresiva con buena tolerabilidad pero sin eficacia clínica<sup>25</sup>.

## **GBA**

Otro gen en estudio es el de la glucocerebrosidasa (*GBA*). Los estudios sobre terapias dirigidas a este gen y su acción sobre la eliminación de aSyn y la neuroprotección de las neuronas dopaminérgicas en modelos de ratas han mostrado una reducción bilateral en el potencial de fijación del radiotrazador 11c-dihidro tetrabenazina tras 4 semanas con este tratamiento<sup>26</sup>. Ambos genes siguen siendo estudiados como terapias potenciales para esta enfermedad. La investigación ha propuesto el amroxol como un fármaco que actúa sobre el gen *GBA*. En un estudio abierto, no controlado, que incluyó a 18 PEP que completaron el estudio, este fármaco fue bien tolerado, sin efectos adversos graves. Se observó un aumento del 13% en las concentraciones de aSyn en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (intervalo de confianza [IC] del 95%, 14-87;  $p = 0.01$ ) y subidas de 88 ng/mol (35%) en los niveles de proteína glucocerebrosidasa (GCasa) en el LCR (IC95%, 40-137;  $p = 0.002$ ) tanto en PEP con y sin mutaciones en *GBA1*<sup>27</sup>. Un EC fase 3 con el clorhidrato de amroxol como posible fármaco modificador de la enfermedad (NCT05778617) iniciado en 2023 se basó en los resultados positivos observados en fase 2.

PR001 (LY3884961) es otra terapia génica en PEP que actualmente está en fase de investigación. El abordaje elegido implica el uso de un virus adeno-asociado tipo 9 (AAV9) como vector para entregar un ADN modificado que codifica una GCasa humana saludable. Se eligió AAV9 gracias a su efectiva entrega de genes al cerebro y su seguridad establecida en ensayos clínicos anteriores<sup>28</sup>. PR001 incluye componentes que permiten la producción continua de *GBA1* utilizando un código genético modificado, regulado por el potenciador CMV y el promotor CBA<sup>28</sup>. Otro fármaco es LTI-291, un

potenciador alostérico de GCasa que actúa activando el canal iónico Kv1.3 hallado en células T y microglia<sup>29</sup>. Además, se están investigando nuevos inhibidores orales de la glucosilceramida sintasa tales como venglustat/ibiglustat (o GZ/SAR402671) y GZ667161 (versión penetrante en el cerebro)<sup>26</sup>. Estos nuevos fármacos inhiben *GBA*, reduciendo la producción de glucosilceramida, con el potencial de mejorar la función y supervivencia de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra<sup>30,31</sup>.

## **DJ-1**

*DJ-1* juega un papel crucial en la protección de las células contra el estrés oxidativo y el mantenimiento de una función mitocondrial saludable. Los niveles bajos de la proteína *DJ-1* se asocian a la muerte de neuronas dopaminérgicas<sup>32</sup>. No existen fármacos que apunten directamente a la proteína *DJ-1* para el tratamiento de la EP, pero las investigaciones preclínicas han demostrado que CB101, una pequeña chaperona farmacológica que mejora la función de *DJ-1* al estabilizar su conformación dimérica<sup>2,33</sup>, mostró propiedades neuroprotectoras al salvaguardar las neuronas productoras de dopamina de la degeneración y mejorar la función motora en modelos animales de la EP<sup>34</sup>.

## **PINK1**

Las mutaciones en la cinasa 1 inducida por PTEN (*PINK1*) están implicadas en un mayor riesgo de EP y los estudios han mostrado que los niveles bajos de la proteína *PINK1* pueden acarrear disfunción mitocondrial y pérdida de neuronas dopaminérgicas<sup>35</sup>. Los estudios preclínicos de CV-06 han mostrado una mayor supervivencia y expresión de dopamina en células neuronales cultivadas, así como neuroprotección y mejora en la función motora en modelos animales de la EP<sup>36</sup>.

## **HO-1**

Hemooxigenasa-1 (HO-1) es una proteína de estrés celular que ayuda a proteger las células contra el estrés oxidativo y la inflamación en el cerebro y otros tejidos. Los estudios sugieren que la expresión de HO-1 es más baja en PEP y aumentar la actividad de HO-1 podría ayudar a proteger contra la neurodegeneración en modelos animales de EP<sup>37</sup>. Se han identificado varios fármacos capaces de aumentar la actividad de la HO-1, como la terazosina, un antagonista de los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos que se usa principalmente como medicamento para la

hipertensión<sup>38</sup>. Recientemente se ha encontrado que activa la fosfoglicerato cinasa, una enzima glucolítica, atenuando la neurotoxicidad de aSyn en modelos animales con EP<sup>39</sup>.

### **Tirosina cinasa Abelson celular (c-Abl)**

La c-Abl es una proteína implicada en la proliferación celular y viabilidad, diferenciación, migración y apoptosis<sup>40</sup>. Los estudios sugieren que la c-Abl se activa en los cerebros de PEP, lo cual provoca estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en las neuronas dopaminérgicas. En este sentido, inhibir la actividad de c-Abl se considera un abordaje prometedor para el tratamiento de la EP<sup>41</sup>. Se demostró que el IKT-148009 suprime la neurodegeneración en modelos murinos de EP hereditaria y esporádica<sup>42</sup>. Se han identificado varios medicamentos, como el nilotinib, un medicamento para la leucemia, como inhibidores de c-Abl. El nilotinib ha mostrado promesas en ensayos clínicos en etapa temprana y se ha encontrado que mejora la función motora y reduce los biomarcadores relacionados con la EP<sup>43</sup>.

El nilotinib es un inhibidor de la proteína tirosina cinasa que se ha propuesto como un tratamiento potencial para la EP mediante la inhibición de la actividad de c-Abl. Los estudios preclínicos han mostrado que el nilotinib puede reducir la acumulación de aSyn en modelos animales de EP y mejorar la función motora, evaluado en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego durante 6 meses para demostrar la seguridad y tolerabilidad en personas con EP avanzada después de la administración de 150 mg o 300 mg VS placebo. No se observaron cambios en la escala de valoración unificada de la enfermedad de Parkinson patrocinada por la *Movement Disorder Society* (MDS-UPDRS) entre los grupos ( $p = 0.17$ ), y a pesar de demostrar buena tolerabilidad, no mostró eficacia en individuos con EP.

El radotinib es otra molécula pequeña inhibidora de la tirosina cinasa diseñada inicialmente como agente terapéutico contra la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, las investigaciones preclínicas han sugerido que el radotinib podría tener potencial como un agente terapéutico para la EP<sup>44,45</sup>.

La AAD-2004, también llamada crisdesalazina, es un candidato prometedor a fármaco de molécula pequeña como potente inhibidor de c-Abl y de la sintasa-1 de prostaglandina E microsomal (mPGES-1) en varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)<sup>46</sup>. Estudios preclínicos confirman que la

AAD-2004 reduce las agregaciones de aSyn y proporciona efectos neuroprotectores a las neuronas dopaminérgicas. Además, la AAD-2004 mejora los déficits motores en modelos animales de EP y ELA<sup>47</sup>. En la actualidad, la AAD-2004 está en ensayos clínicos de fase 1 para evaluar su seguridad, tolerabilidad y farmacocinética en voluntarios sanos<sup>48</sup>.

### **JNK**

JNK, o cinasas c-Jun N-terminal (JNK), es una familia de enzimas implicadas en numerosas vías de señalización de estrés, incluidos los procesos neurodegenerativos<sup>49</sup>. Recientemente, se ha identificado la actividad de JNK en modelos animales y en los cerebros de PEP<sup>50</sup>. Además, se ha demostrado que inhibir JNK protege contra la neurodegeneración en modelos animales<sup>51</sup>. Existen varios inhibidores de JNK de molécula pequeña, como el CEP-1347, un fármaco pequeño que mostró efectos neuroprotectores en modelos animales de EP al prevenir la muerte neuronal dopaminérgica inducida por neurotoxinas como MPTP y rotenona<sup>52</sup>. A pesar de que se vio que era un tratamiento ineficaz en PEP en un ensayo clínico de fase 2<sup>53</sup>, su vía de señalización, específicamente la cinasa de linaje mixto 3, está recibiendo nuevamente interés como un posible objetivo para enfermedades neurodegenerativas<sup>54</sup>.

## **Organelos**

### **Mitocondrias**

Entre los factores que han mostrado algunos efectos protectores en la EP en estudios epidemiológicos están los niveles elevados de urato. Esto ha generado interés en la inosina, que es un precursor del urato y tiene potentes efectos antioxidantes<sup>55</sup>. El estudio SURE-PD 3 fue diseñado para investigar el efecto de los niveles elevados de urato en suero y LCR en personas con EP en etapas tempranas. A pesar de las altas expectativas para este estudio, no mostró cambios significativos en las puntuaciones de MDS-UPDRS después de 24 meses de administración de inosina<sup>55</sup>. No obstante, las vías que generan estrés oxidativo y los objetivos como las mitocondrias siguen siendo de interés en el campo de la investigación clínica para la búsqueda de tratamientos para esta enfermedad<sup>55</sup>.

La pioglitazona es un fármaco hipoglucemiante oral. También ha sido estudiado por sus potenciales efectos neuroprotectores en la EP. Los estudios sugieren que

la pioglitazona podría tener un efecto beneficioso sobre la función mitocondrial en el cerebro, posiblemente a través de la activación del receptor PPAR $\gamma$ <sup>56</sup>. El receptor PPAR $\gamma$  está implicado en la regulación del metabolismo energético, la inflamación y el estrés oxidativo. La pioglitazona puede mejorar la función mitocondrial al aumentar la actividad de la cadena de transporte de electrones y reducir el estrés oxidativo<sup>57</sup>. Además, la pioglitazona podría aumentar la expresión de proteínas implicadas en la biogénesis mitocondrial. Estos efectos podrían llevar a una mejora en la función neuronal y protección contra la neurodegeneración en la EP<sup>58</sup>. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar estos posibles beneficios y para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con pioglitazona para PEP.

La coenzima Q10 (CoQ10) es un antioxidante que juega un papel importante en la función mitocondrial. En PEP, se ha estudiado la CoQ10 como un posible agente neuroprotector. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la administración de CoQ10 a una dosis de 1.200 mg/día durante 16 meses resultó en un descenso significativo del deterioro de las actividades de la vida diaria y los síntomas motores en personas con EP temprana<sup>59</sup>. Además, se ha demostrado que la CoQ10 mejora la función mitocondrial y reduce el estrés oxidativo en modelos animales de EP<sup>60</sup>.

El ácido ursodeoxicólico (UDCA) es un ácido biliar que ha sido estudiado por sus posibles efectos neuroprotectores en la EP. Se ha demostrado que el UDCA protege contra la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en modelos animales de EP<sup>61</sup>. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la administración de UDCA a una dosis de 15 mg/kg/día durante 24 semanas resultó en una mejora significativa en la función motora de PEP<sup>62</sup>. Además, se ha demostrado que el UDCA aumenta la expresión de enzimas mitocondriales clave y reduce la inflamación en modelos animales de EP<sup>63</sup>.

En líneas generales, la CoQ10 y el UDCA han mostrado resultados prometedores en la mejora de la función mitocondrial y la reducción del estrés oxidativo en PEP. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y seguridad como agentes terapéuticos potenciales para la EP.

## **Lisosomas**

Los lisosomas son organelos subcelulares que juegan un papel esencial en la eliminación de desechos

celulares, incluidos los agregados de proteínas anormales<sup>64</sup>. El deterioro de la función lisosomal está implicado en la patogénesis de trastornos neurodegenerativos, incluida la EP. Se han investigado varios fármacos dirigidos a los lisosomas por su capacidad para mejorar la función lisosomal y la eliminación de proteínas en el cerebro. El ambroxol, descrito arriba en el texto, también ha mostrado ser capaz de regular la biogénesis lisosomal y la autofagia *in vitro* e *in vivo* y ha demostrado eficacia en modelos animales de EP<sup>27</sup>. La CoQ10, además de su efecto mitocondrial, ha demostrado promover la función lisosomal y la salud mitocondrial y se ha visto que retrasa la aparición y progresión de la EP en estudios preclínicos<sup>60</sup>. La rapamicina, un inmunosupresor, ha demostrado ser capaz de mejorar la función lisosomal y reducir la acumulación de proteínas en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas<sup>65</sup>. La trehalosa, un disacárido, ha demostrado ser capaz de mejorar el flujo autofágico y reducir la agregación de proteínas *in vitro* e *in vivo* y ha mostrado su eficacia en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas<sup>66</sup>.

Estos hallazgos sugieren que los fármacos dirigidos a la función lisosomal tienen un gran potencial como estrategia terapéutica para los trastornos neurodegenerativos. Se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos subyacentes al deterioro lisosomal en estas enfermedades y optimizar el diseño y la entrega de fármacos dirigidos a los lisosomas.

## **DIANAS DE AMPLIO ESPECTRO: ANOMALÍAS NEURONALES**

### **Producción y mal plegamiento de la aSyn**

aSyn es una proteína de 140 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 14 kDa. Aunque su función exacta sigue sin estar clara, se cree que participa en el reciclaje vesicular y la liberación de neurotransmisores. El mal plegamiento, la agregación y la propagación de esta proteína son la base de la EP, que va desde formas patológicas como los oligómeros y la posterior formación de fibrillas hasta los bien conocidos cuerpos de Lewy<sup>67</sup>. En una revisión publicada en 2021, se presentan tratamientos potenciales para esta proteína, dirigidos a la reducción extracelular a través de propuestas de inmunizaciones pasivas o activas, como se debatió anteriormente, así como fármacos que bloquean el mal plegamiento de la aSyn, como el NPT200-11, que actúa sobre la agregación con nilotinib, o la

reducción de su síntesis a través de pequeños ARN, ASO o receptores  $\beta$ -adrenérgicos<sup>68</sup>.

Dos propuestas de inhibidores de pequeñas moléculas son el NPT200-11 y el NPT088, este último ya aprobado para fase 1 en EP entre leve y moderada<sup>69</sup>. El primero es un fármaco experimental que actúa sobre el mal plegamiento y la agregación de la aSyn, en investigaciones con modelos animales demostró ser capaz de reducir los niveles de aSyn en la corteza cerebral, normalizar los niveles del transportador de dopamina y mejorar la función motora en estos animales tras la administración de NPT200-11<sup>70</sup>.

El oligonucleótido antisentido (ASO) modificado con ácidos nucleicos puenteados con amido (AmNA) es un novedoso abordaje terapéutico que se está explorando para el tratamiento de EP que implica el uso de ASO que actúan específicamente sobre el ARN mensajero de la proteína aSyn. El AmNA-ASO está diseñado para dirigirse específicamente al ARN mensajero de aSyn, reduciendo así su producción y acumulación en las neuronas<sup>71</sup>. Los estudios preclínicos que emplean ASO dirigidos a aSyn han mostrado resultados prometedores, con descensos de los niveles de aSyn y mejoras en la función motora observadas en modelos animales de EP. Además, los ASO tienen el potencial de dirigirse selectivamente a variantes específicas de escisión de aSyn, lo cual podría proporcionar un abordaje terapéutico más preciso para la EP<sup>72</sup>.

La anle138b es una molécula pequeña que ha mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos como posible diana terapéutica para la EP. Se cree que funciona estabilizando los oligómeros tóxicos de la aSyn y protegiendo las neuronas de los efectos tóxicos de estos agregados. Además, se ha demostrado que mejora la función motora y reduce la pérdida de neuronas productoras de dopamina en modelos animales de EP<sup>73</sup>.

UB-312 es un novedoso inhibidor de moléculas pequeñas de la enzima USP8 implicada en la regulación de varios procesos celulares<sup>74</sup> y se ha implicado en la degradación de proteínas implicadas en la formación de cuerpos de Lewy, y la desregulación de USP8 se ha asociado con la patología de la EP<sup>74</sup>. Los estudios preclínicos han demostrado el potencial de UB-312 para reducir la acumulación de agregados proteicos tóxicos y fomentar la supervivencia neuronal en modelos animales de EP. También se ha demostrado que UB-312 mejora la función motora en estos modelos<sup>75</sup>.

AV-1950D es una nueva diana terapéutica que se está explorando para el tratamiento de la EP. Esta molécula actúa dirigiéndose a la actividad de la enzima

monoaminoxidasa B (MAO-B), que juega un papel en la descomposición de la dopamina, un neurotransmisor esencial para el control del movimiento<sup>76</sup>. Los estudios preclínicos han demostrado que AV-1950D es altamente selectiva para MAO-B y tiene un potente efecto inhibitorio sobre su actividad, lo cual conduce a una subida de los niveles de dopamina en el cerebro. Además, el compuesto ha mostrado propiedades farmacocinéticas favorables, incluida una buena biodisponibilidad oral y penetración cerebral<sup>77</sup>.

MEDI-1341/TAK-341 es un fármaco en fase de investigación que se está desarrollando en la actualidad. Es un anticuerpo monoclonal diseñado para actuar sobre la aSyn y tiene como objetivo reducir la acumulación de proteínas mal plegadas y potencialmente frenar el avance de la EP. El MEDI-1341/TAK-341 está actualmente en ensayos clínicos de fase 1 y tiene el potencial de convertirse en una opción de tratamiento prometedora para la EP y otras sinucleinopatías<sup>78</sup>.

LuAF82422 es otro anticuerpo monoclonal que se está investigando como posible tratamiento contra la EP. Específicamente, se dirige al C-terminal de la aSyn. LuAF82422 se está probando, en la actualidad, en un estudio de fase 1 tanto en personas sanas como en PEP (NCT03611569) para evaluar su seguridad y potencial eficacia<sup>79</sup>.

ATV: aSyn es un programa desarrollado por Denali que implica anticuerpos biespecíficos contra la aSyn empleando un abordaje basado en un anti-receptor de transferrina (TfR). El epítipo TfR ayuda a los anticuerpos a cruzar eficazmente la barrera hematoencefálica y eliminar los depósitos de aSyn del cerebro<sup>80</sup>. Se ha demostrado que el programa ATV es efectivo en primates no humanos, donde se pudo confirmar que un ATV diseñado para dirigirse al TfR resultaba eficaz. Este abordaje tiene un gran potencial como terapia contra la EP, aunque se necesita más investigación para evaluar completamente su seguridad y eficacia en PEP<sup>81</sup>.

## TRANSMISIÓN DE CÉLULA A CÉLULA Y OTRAS VÍAS MOLECULARES

### GLP-1

Teduglutida y liraglutida son GLP-1a que también han sido investigados en relación con la EP. La teduglutida está indicada para el tratamiento del síndrome del intestino corto<sup>82</sup>. En estudios preclínicos, la teduglutida ha mostrado potencial en materia de neuroprotección y reducción de la neuroinflamación en modelos de EP.

En un EC se administró teduglutida por vía subcutánea a personas con EP en etapa temprana, y se observaron mejoras en la puntuación MDS-UPDRS después de 12 meses de tratamiento. No obstante, se necesitan más estudios para evaluar la efectividad de la teduglutida en poblaciones más grandes.

Liraglutida está actualmente indicada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad<sup>83</sup>, pero ha mostrado resultados prometedores en la EP. En un estudio preclínico, la liraglutida demostró efectos neuroprotectores en un modelo de EP al reducir la neuroinflamación y el estrés oxidativo. En un EC, personas con EP avanzada recibieron liraglutida o un placebo durante 12 meses, y se observaron mejoras en la puntuación MDS-UPDRS, la función cognitiva y la calidad de vida en el grupo de liraglutida<sup>84,85</sup>.

## Calcio

La isradipina pertenece a la clase de bloqueadores de los canales de calcio de la dihidropiridina, empleados para el manejo de la hipertensión y la angina. Recientemente, la isradipina ha sido investigada por su potencial para modificar el avance de la EP. El estudio STEADY-PD III fue un EC que evaluó su efecto en la EP en etapa temprana frente a un placebo y la medida de resultado principal fue la puntuación MDS-UPDRS. No se demostraron diferencias significativas en las puntuaciones MDS-UPDRS entre ambos grupos. Aunque los resultados no fueron concluyentes, el estudio proporcionó información valiosa sobre el posible papel que juegan los bloqueadores de los canales de calcio en la EP. Se necesita más investigación para comprender completamente el potencial terapéutico de la isradipina en la EP<sup>86</sup>.

## Hierro

Teniendo en cuenta que la traducción de la aSyn está regulada por componentes sensibles al hierro, la disponibilidad de hierro es crucial no solo para su traducción, sino también para su agregación y la formación de cuerpos de Lewy<sup>87</sup>. La importancia de estos mecanismos hierro-dependientes ha llevado al desarrollo de quelantes de hierro como una estrategia terapéutica potencial para la EP. Uno de estos quelantes de hierro es el deferiprón, que ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos de fase 2<sup>88</sup>.

La deferiprona es un fármaco que funciona fijándose al hierro, reduciendo así su disponibilidad. En un EC, se encontró que la administración de deferiprona llevó

a niveles más bajos de hierro en los núcleos caudado y dentado de PEP tras un tratamiento de 6 meses. No obstante, no se observaron cambios significativos en la puntuación total MDS-UPDRS<sup>89</sup>. Aunque los resultados no fueron concluyentes, la deferiprona sigue siendo una opción intrigante para el tratamiento de la EP. Se necesita más investigación para determinar su eficacia y seguridad, y aún está en desarrollo con expectativas altas para sus posibles beneficios terapéuticos<sup>89</sup>. El potencial de los quelantes de hierro como enfoque terapéutico para la EP es prometedor y esta línea de investigación podría conducir al desarrollo de tratamientos más efectivos para la EP<sup>90</sup>.

## Inflamación

La inflamación juega un papel importante en la EP. Los cuerpos de Lewy se liberan y activan macrófagos y astrocitos; estos, junto con la participación microglial, promueven la liberación de citoquinas que activan mecanismos que finalmente conducen al daño de las neuronas dopaminérgicas<sup>91</sup>. En modelos animales, se ha demostrado que las células T reguladoras promueven la tolerancia inmunológica, convirtiéndolas en una diana terapéutica modificadora de la enfermedad<sup>92</sup>.

Por otro lado, actualmente la investigación también se está enfocando en identificar estas bacterias, así como las vías que las vinculan al cerebro. A pesar de los esfuerzos en curso, el eje intestino-cerebro sigue siendo un área compleja de estudio<sup>93</sup>. No obstante, muchos investigadores reconocen los posibles beneficios terapéuticos del microbiota intestinal y la evidencia que lo avala es cada vez mayor<sup>94</sup>.

Sargramostim es un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos recombinante humano aprobado para su uso en cáncer<sup>95</sup>. Se trata de un factor de crecimiento hematopoyético que estimula la producción y activación de células inmunitarias. Se ha propuesto como una posible terapia para la EP debido a sus propiedades antiinflamatorias. El sargramostim induce células T reguladoras que reducen la acción microglial y protegen las neuronas dopaminérgicas en modelos animales de parkinsonismo inducido por MPTP<sup>96</sup>, mostrando una menor neuroinflamación y la mejora de los síntomas motores en la EP<sup>97</sup>. Además, un EC en PEP confirmó niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias tras tratamiento con sargramostim. Aunque estos resultados son prometedores, se necesita más investigación para determinar la dosis y la duración óptimas del tratamiento, así como los posibles efectos secundarios<sup>97</sup>.

AZD3241 es un inhibidor selectivo de la enzima tirosina cinasa de Bruton, que juega un papel clave en la vía de señalización de las células B y microglia, protegiendo las neuronas dopaminérgicas. También tiene efectos antiinflamatorios potenciales. En un EC, AZD3241 mostró una disminución de los niveles del biomarcador inflamatorio YKL-40 en el LCR de PEP, lo cual sugiere una posible reducción de la neuroinflamación<sup>98</sup>. Además de observarse en estudios preclínicos en modelos animales, se observaron descensos significativos en la fijación de radioligandos a la proteína translocadora mediante tomografía por emisión de positrones, demostrando la modulación del ambiente celular oxidativo<sup>98</sup>. Se necesitan más estudios para valorar la efectividad y seguridad de AZD3241 como tratamiento potencial para la EP.

Inzomelid es un antagonista selectivo del inflammasoma NLRP3, que está implicado en la producción de citoquinas proinflamatorias<sup>99</sup>. Los estudios preclínicos han sugerido que la inhibición del inflammasoma NLRP3 podría ser una estrategia terapéutica potencial para la EP<sup>100</sup>. Inzomelid ha mostrado resultados prometedores en la reducción de la neuroinflamación en modelos animales de EP<sup>101</sup>. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos para determinar su eficacia y seguridad en PEP.

La simvastatina es un fármaco que se emplea para reducir los niveles de colesterol que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios<sup>102,103</sup>. Un pequeño estudio piloto encontró que la simvastatina fue bien tolerada y redujo los marcadores inflamatorios en el LCR de PEP<sup>104</sup>. La azatioprina es un fármaco inmunosupresor que se ha utilizado para tratar enfermedades autoinmunes. Un informe de caso encontró que la azatioprina redujo los temblores y la rigidez en una PEP<sup>105</sup>. Estos fármacos tienen potencial para reducir la inflamación en la EP, pero se necesitan más estudios para determinar su seguridad y eficacia en poblaciones más grandes.

DA-9805 es un fármaco prometedor que se ha investigado por su potencial antiinflamatorio en estudios preclínicos. Es una mezcla de tres extractos herbales que pueden prevenir la agregación de la aSyn, un sello distintivo de la patología de la EP<sup>106</sup>. En células SH-SY5Y tratadas con MPP<sup>+</sup> (1-metil-4-fenilpiridinio), DA-9805 preservó la expresión de TH y la actividad del complejo OXPHOS 1, previniendo así la generación de especies reactivas de oxígeno. Además, en ratones con EP inducido por MPTP, DA-9805 mejoró la función motora y aumentó el contenido de dopamina en el estriado tras las administraciones orales diarias durante

12 días<sup>107</sup>. Estos resultados prometedores sugieren que DA-9805 podría tener potencial como tratamiento para la EP. Se necesita más investigación para determinar su seguridad y eficacia en EC más grandes y optimizar su dosificación y regímenes de tratamiento.

KM-819 es un fármaco en fase de investigación que actúa sobre el factor asociado a FAS 1 (FAF1), una enzima activada por el estrés oxidativo e implicada en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la EP. Se ha demostrado que la sobreexpresión de FAF1 causa apoptosis de neuronas dopaminérgicas dependiente de caspasa-3 y contribuye a la neurodegeneración inducida por MPTP<sup>108</sup>. KM-819 actúa inhibiendo la necrosis dependiente de PARP1, un mecanismo activado por FAF1 tras el estrés oxidativo. Al actuar sobre FAF1, KM-819 tiene el potencial de proteger las neuronas dopaminérgicas de la degeneración y mejorar la función motora en PEP<sup>109</sup>.

En un estudio de dosis única y múltiple en fase 1 para valorar su seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica en personas sanas, en general, el KM-819 se toleró bien. Estos resultados prometedores sugieren que KM-819 podría tener potencial como tratamiento para la EP, aunque se necesitan más estudios para establecer su seguridad y eficacia en PEP<sup>109</sup>.

MSDC-0160 es un nuevo compuesto tiazolidinediona dirigido al transportador de piruvato mitocondrial con actividad de conservación de PPAR- $\gamma$ . Ha demostrado actividad neuroprotectora en estudios preclínicos, protegiendo neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo humano del daño inducido por neurotoxinas y mejorando el metabolismo oxidativo mitocondrial<sup>110</sup>. En modelos animales de EP, MSDC-0160 ha demostrado ser capaz de provocar una menor pérdida de neuronas dopaminérgicas asociada a la dosis, mejorar el comportamiento motor mediante la regulación negativa de la señalización de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y recuperar la autofagia, así como de prevenir la depleción de neuronas nigroestriadas, dopamina estriada y la expresión de tirosina hidroxilasa. MSDC-0160 ya ha sido administrado a personas con diabetes y a personas con EA leve, y es un activo listo para fase 2 para el tratamiento de la EP<sup>111</sup>. Se necesitan más EC que ayuden a evaluar la seguridad y eficacia de MSDC-0160 en PEP. En líneas generales, MSDC-0160 es una estrategia terapéutica prometedora para la EP al proteger las neuronas dopaminérgicas y mejorar el metabolismo oxidativo mitocondrial.

LBT-3627 es un candidato prometedor a fármaco de molécula pequeña que ha mostrado potencial como abordaje terapéutico novedoso contra la EP. Actúa



como inhibidor de la hidrolasa de epóxido soluble, una enzima que juega un papel esencial en la resolución de la inflamación y el estrés oxidativo<sup>112</sup>. Además, LBT-3627 también es un agonista del receptor 2 del péptido intestinal vasoactivo con propiedades inmunomoduladoras. El péptido intestinal vasoactivo que imita tiene un potente efecto antiinflamatorio, tal y como demuestran estudios que muestran que su administración previno la activación de microglia inducida por MPTP en la sustancia negra y el estriado, al tiempo que inhibía la expresión de mediadores inflamatorios como iNOS, interleucina-1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral alfa<sup>113</sup>. Los estudios preclínicos han demostrado que LBT-3627 tiene el potencial de activar vías antiinflamatorias, reducir el estrés oxidativo en las neuronas dopaminérgicas, aumentar los niveles de dopamina en el cerebro y mejorar la función motora en modelos animales de EP<sup>114</sup>.

### **El complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos (mTORc1)**

El mTORc1 tiene una actividad importante sobre la autofagia. Aunque la autofagia es esencial para la eliminación de esta proteína patológica, la sobreexpresión de *SNCA* y el aumento de la *aSyn* provocan la inhibición del sistema de autofagia lisosomal. No obstante, mTOR presenta varias funciones celulares importantes y, para evitar su inhibición completa, se proponen otros compuestos que mantengan su selectividad en procesos vitales, tales como la plasticidad sináptica y los beneficios en la memoria, tales como la cúrcuma, el valproato de sodio y la carbamazepina<sup>115</sup>. RTB-101 es un inhibidor de mTORc1 que promueve la autofagia. En un estudio basado en tres cohortes de fases 1b/2a, mostró buena tolerabilidad, con capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y el LCR<sup>116</sup>. La desregulación de la vía de mTOR está implicada en la patogénesis de la EP y la modulación de esta vía es una estrategia terapéutica potencial para la EP<sup>116</sup>.

La rapamicina es un compuesto que inhibe la vía de mTOR y ha mostrado efectos neuroprotectores prometedores en modelos animales de EP. La inhibición de mTOR se asocia a la preservación de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra<sup>117</sup>. No obstante, se necesitan más estudios para determinar la seguridad y eficacia de la rapamicina en PEP.

La cafeína, un estimulante ampliamente consumido, ha demostrado modular la vía de mTOR y tiene potencial como agente neuroprotector en la EP. Se cree que la cafeína bloquea el receptor A2A de adenosina<sup>118</sup>,

que está sobreexpresado en los ganglios basales de PEP. Se sabe que este receptor modula la vía de mTOR, y la inhibición de su actividad ha demostrado reducir la degeneración de neuronas dopaminérgicas y mejorar la función motora en modelos animales con EP<sup>118</sup>. Los CT en curso, en la actualidad, están valorando el perfil de seguridad y eficacia de la cafeína en PEP<sup>119</sup>.

La curcumina, un polifenol natural hallado en la cúrcuma, también ha mostrado potencial como agente neuroprotector en la EP. Se cree que la curcumina modula la vía de mTOR y ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. En modelos animales de EP, se ha demostrado que la curcumina protege las neuronas dopaminérgicas y mejora la función motora<sup>120</sup>. No obstante, su baja biodisponibilidad sigue siendo un desafío, y pueden ser necesarias formulaciones o métodos de administración novedosos para maximizar su potencial terapéutico.

AZD8055 es un inhibidor de mTOR de molécula pequeña que ha mostrado potencial como terapia contra la EP. Se ha demostrado que AZD8055 mejora la función motora y reduce la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos animales de EP. AZD8055 ejerce sus efectos bloqueando la actividad de mTORC1 y mTORC2, que son efectores descendentes de mTOR. Los CT están actualmente en curso para evaluar la seguridad y eficacia de AZD8055 en PEP<sup>121</sup>.

La corinoxina es un compuesto que ha demostrado mejorar la función motora y reducir la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos animales de EP. La corinoxina actúa modulando la vía de mTOR e inhibiendo la actividad de la proteína cinasa CK2<sup>122</sup>.

La piperina, un alcaloide natural que se encuentra en la pimienta negra, ha mostrado potencial como agente neuroprotector en la EP. Se ha demostrado que la piperina modula la vía de mTOR y posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. En modelos animales con EP, se ha demostrado que la piperina protege las neuronas dopaminérgicas y mejora la función motora<sup>123</sup>.

### **Conclusiones**

El campo de las terapias experimentales contra la EP está evolucionando rápidamente, con un enfoque en el desarrollo de terapias dirigidas y de amplio espectro. Dianas precisas, incluidas proteínas tales como *SNCA*, *LRRK2*, *GBA*, *DJ-1*, *PINK1*, HO-1, c-Abl y JNK y organelos como mitocondrias y lisosomas están bajo la lupa por su potencial para modificar el

curso de la EP. Desarrollos prometedores en terapias génicas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de cinasas y moléculas pequeñas indican un rango diverso de abordajes para abordar la complejidad de la fisiopatología de la EP.

Los EC están en diversas fases, lo cual confirma el dinámico panorama de las posibles terapias contra la EP. Aún existen desafíos, como la necesidad de biomarcadores específicos, modelos preclínicos adecuados y criterios refinados de selección de participantes, lo cual contribuye a la complejidad de desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad tanto para los síntomas motores como no motores asociados a la EP.

A medida que avanza la investigación y se acumula más evidencia clínica, la comprensión integral de las terapias experimentales para la EP probablemente allane el camino para estrategias de tratamiento más efectivas y dirigidas, ofreciendo esperanza para mejorar los resultados y la calidad de vida de las personas que viven con este trastorno neurodegenerativo.

## Contribución de los autores

(1) Proyecto de investigación: A. Conceptualización; B. Administración del proyecto; y C. Ejecución. (2) Análisis formal: A. Diseño; B. Ejecución; y C. Revisión y crítica. (3) Preparación del manuscrito: A. Redacción del primer borrador y B. Revisión y crítica. C.L. Torres-Vázquez: 1A, 1B, 1C, 2C, 3A, y 3B; D.P. Romero-Terán: 2B y 3A. AAC: 2C y 3B. A. Abundes-Corona: 1A, 1B, 1C, 2C, 3B. M. Rodríguez-Violante: 1B, 2C, 3B. A.J. Hernández-Medrano: 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, y 3B.

## Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de agencias del sector público, comercial o con fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;S6:S415.
2. Colombo D, Pnevmatikou P, Melloni E, Keywood C. Therapeutic innovation in Parkinson's disease: a 2020 update on disease-modifying approaches. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:1047-64.
3. Ong WY, Leow DM, Herr DR, Yeo CJ. What do randomized controlled trials inform us about potential disease-modifying strategies for Parkinson's disease? *Neuromolecular Med*. 2023;25:1-13.
4. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.
5. Vijjaratnam N, Simuni T, Bandmann O, Morris HR, Foltynie T. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20:559-72.
6. Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. *LRKK2* in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:97-107.
7. Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Mov Disord*. 2011;26:1042-8.
8. Olanow CW, Espay AJ, Stocchi F, Ellenbogen AL, Leinonen M, Adar L, et al. Continuous subcutaneous levodopa delivery for Parkinson's disease: a randomized study. *J Parkinsons Dis*. 2021;11:177-86.
9. Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord*. 2015;30:114-20.
10. Socias SB, González-Lizárraga F, Avila CL, Vera C, Acuña L, Sepulveda-Diaz JE, et al. Exploiting the therapeutic potential of ready-to-use drugs: repurposing antibiotics against amyloid aggregation in neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol*. 2018;162:17-36.
11. McFarthing K, Rafaloff G, Baptista M, Mursaleen L, Fuest R, Wyse RK, et al. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2022 update. *J Parkinsons Dis*. 2022;12:1073-82.
12. Williams CT. Food and drug administration drug approval process. *Nurs Clin North Am*. 2016;51:1-11.
13. Wolf A, Schumacher NU, Pürner D, Machetanz G, Demleitner AF, Feneberg E, et al. Parkinson's disease therapy: what lies ahead? *J Neural Transm (Vienna)*. 2023;130:793-820.
14. Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, Lührs P, Thun-Hohenstein C, Schneeberger A, et al. Safety and immunogenicity of the  $\alpha$ -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:591-600.
15. Pagano G, Boess FG, Taylor KI, Ricci B, Mollenhauer B, Poewe W, et al. A Phase II study to evaluate the safety and efficacy of prasinezumab in early Parkinson's disease (PASADENA): rationale, design and baseline data. *Front Neurol*. 2021;12:705407.
16. Pagano G, Taylor KI, Anzueto-Cabrera J, Marchesi M, Simuni T, Marek K, et al. Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2022;387:421-32.
17. Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, Poewe W, Brooks DJ, Fernandez HH, et al. Trial of cinpanemab in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2022;387:408-20.
18. Streubel-Gallasch L, Giusti V, Sandre M, Tessari I, Plotegher N, Giusto E, et al. Parkinson's disease-associated *LRKK2* interferes with astrocyte-mediated alpha-synuclein clearance. *Mol Neurobiol*. 2021;58:3119-40.
19. Jeong GR, Lee BD. Pathological functions of *LRKK2* in Parkinson's disease. *Cells*. 2020;9:2565.
20. Jennings D, Huntwork-Rodriguez S, Vissers MF, Daryani VM, Diaz D, Goo MS, et al. *LRKK2* inhibition by BIIB122 in healthy participants and patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2023;38:386-98.
21. West AB. Achieving neuroprotection with *LRKK2* kinase inhibitors in Parkinson disease. *Exp Neurol*. 2017;298:236-45.

22. Zhao HT, John N, Delic V, Ikeda-Lee K, Kim A, Weihofen A, et al. *LRK2* antisense oligonucleotides ameliorate  $\alpha$ -synuclein inclusion formation in a Parkinson's disease mouse model. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;8: 508-19.
23. Li J, Ma S, Chen J, Hu K, Li Y, Zhang Z, et al. GSK-3 $\beta$  contributes to Parkinsonian dopaminergic neuron death: evidence from conditional knockout mice and tideglusib. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:81.
24. Delepine C, Pham VA, Tsang HW, Sur M. GSK3 $\beta$  inhibitor CHIR 99021 modulates cerebral organoid development through dose-dependent regulation of apoptosis, proliferation, differentiation and migration. *PLoS One*. 2021;16:e0251173.
25. Tolosa E, Litvan I, Höglinger GU, Burn D, Lees A, Andrés MV, et al. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2014;29:470-8.
26. Gan-Or Z, Liong C, Alcalay RN. GBA-associated Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:44.
27. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Eiffein J, et al. Amroxol for the treatment of patients with Parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations: a nonrandomized, noncontrolled trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:427-34.
28. Abeliovich A, Hefti F, Sevigny J. Gene therapy for Parkinson's disease associated with GBA1 mutations. *J Parkinsons Dis*. 2021;11:S183-8.
29. den Heijer JM, Kruihof AC, Moerland M, Walker M, Dudgeon L, Justman C, et al. A phase 1B trial in GBA1-associated Parkinson's disease of BIA-28-6156, a glucocerebrosidase activator. *Mov Disord*. 2023;38:1197-208.
30. Rocha EM, Smith GA, Park E, Cao H, Brown E, Hayes MA, et al. Glucocerebrosidase gene therapy prevents  $\alpha$ -synucleinopathy of midbrain dopamine neurons. *Neurobiol Dis*. 2015;82:495-503.
31. Peterschmitt MJ, Saiki H, Hatano T, Gasser T, Isaacson SH, Gaemers SJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral venglustat in patients with Parkinson's disease and a GBA mutation: results from part 1 of the randomized, double-blinded, placebo-controlled MOVES-PD trial. *J Parkinsons Dis*. 2022;12:557-70.
32. Ariga H, Takahashi-Niki K, Kato I, Maita H, Niki T, Iguchi-Ariga SM. Neuroprotective function of DJ-1 in Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:683920.
33. Gergely T. Cantabio Pharmaceuticals to Present Latest Positive *in vivo* Results From its DJ-1 Targeting Small Molecule Drug Development Program for Parkinson's Disease at the Milner Therapeutics Symposium at the University of Cambridge, UK. Cantabio Pharmaceuticals Inc.; 2018. Disponible en: <https://www.cantabio.com/news-media/press-releases/detail/29/cantabio-pharmaceuticals-to-present-latest-positive-in-vivo.html> [Acceso el 14 de noviembre de 2023].
34. Toth G, Neumann T, Vélez-Pardo C, Jiménez-Del-Río M, Mendivil-Pérez M, Kárpáti M, et al. Identification of Novel Biologically Active DJ-1 Small Molecule Modulators with Activity in Cellular and *in vivo* Models of Oxidative Stress Relevant to Parkinson's Disease [presentation]. In: World Parkinson's Congress 2016. Portland, USA: World Parkinson Coalition; 2016.
35. Mehdi S, Rosas-Hernandez H, Cuevas E, Lantz SM, Barger SW, Sarkar S, et al. Protein kinases and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1585.
36. Duong T, Kim J, Ruley HE, Jo D. Cell-permeable parkin proteins suppress Parkinson disease-associated phenotypes in cultured cells and animals. *PLoS One*. 2014;9:e102517.
37. Schipper HM, Liberman A, Stopa EG. Neural heme oxygenase-1 expression in idiopathic Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 1998;150:60-8.
38. Cai R, Zhang Y, Simmering JE, Schultz JL, Li Y, Fernandez-Carasa I, et al. Enhancing glycolysis attenuates Parkinson's disease progression in models and clinical databases. *J Clin Invest*. 2019;129:4539-49.
39. Lee RM, Koh TW. Genetic modifiers of synucleinopathies-lessons from experimental models. *Oxf Open Neurosci*. 2023;2:kvad001.
40. Brahmachari S, Karuppagounder SS, Ge P, Lee S, Dawson VL, Dawson TM, et al. c-Abl and Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic potential. *J Parkinsons Dis*. 2017;7:589-601.
41. Imam SZ, Zhou Q, Yamamoto A, Valente AJ, Ali SF, Bains M, et al. Novel regulation of parkin function through c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2011;31:157-63.
42. Karuppagounder SS, Wang H, Kelly T, Rush R, Nguyen R, Bisen S, et al. The c-Abl inhibitor IKT-148009 suppresses neurodegeneration in mouse models of heritable and sporadic Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2023;15:abp9352.
43. Pagan FL, Hebron ML, Wilmarth B, Torres-Yaghi Y, Lawler A, Mundel EE, et al. Nilotinib effects on safety, tolerability, and potential biomarkers in Parkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:309-17.
44. Lee S, Kim S, Park YJ, Yun SP, Kwon SH, Kim D, et al. The c-Abl inhibitor, Radotinib HCl, is neuroprotective in a preclinical Parkinson's disease mouse model. *Hum Mol Genet*. 2018;27:2344-56.
45. Kwon SH, Kim S, Park AY, Lee S, Gadhe CG, Seo BA, et al. A novel, selective c-Abl inhibitor, compound 5, prevents neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Med Chem*. 2021;64:15091-110.
46. Baek IS, Kim TK, Seo JS, Lee KW, Lee YA, Cho J, et al. AAD-2004 attenuates progressive neuronal loss in the brain of Tg-betaCTF99/B6 mouse model of Alzheimer disease. *Exp Neurol*. 2013;22:31-7.
47. Shin J, Lee Y, Lee J, Cho W, Im D, Lee J, et al. AAD-2004, a potent spin trapping molecule and microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, shows safety and efficacy in a mouse model of ALS. *Nat. Preced*. 2010;1:1-31.
48. Ikeda-Matsuo Y, Miyata H, Mizoguchi T, Ohama E, Naito Y, Uematsu S, et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2019;124:81-92.
49. Yarla R, Vela S, Solas M, Ramirez MJ. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*. 2016;6:321.
50. Zhang Y, Wu Q, Zhang L, Wang Q, Yang Z, Liu J, et al. Caffeic acid reduces A53T  $\alpha$ -synuclein by activating JNK/Bcl-2-mediated autophagy *in vitro* and improves behaviour and protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Res*. 2019;150:104538.
51. Li G, Qi W, Li X, Zhao J, Luo M, Chen J. Recent advances in c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors. *Curr Med Chem*. 2020;28:607-27.
52. Parkinson Study Group. The safety and tolerability of a mixed lineage kinase inhibitor (CEP-1347) in PD. *Neurology*. 2004;62:330-2.
53. Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:1480-90.
54. Moreno R, Recio J, Barber S, Gil C, Martínez A. The emerging role of mixed lineage kinase 3 (MLK3) and its potential as a target for neurodegenerative diseases therapies. *Eur J Med Chem*. 2023;257:115511.
55. Schwarzschild MA, Ascherio A, Casaceli C, Curhan GC, Fitzgerald R, Kamp C, et al. Effect of Urate-Elevating Inosine on Early Parkinson Disease Progression: The SURE-PD3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;14(10):926-939.
56. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des*. 2014;20:5507-9.
57. Chang YH, Yen SJ, Chang YH, Wu WJ, Lin KD. Pioglitazone and statins lower incidence of Parkinson disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Neurol*. 2021;28:430-7.
58. Pinto M, Nissanka N, Peralta S, Brambilla R, Diaz F, Moraes CT. Pioglitazone ameliorates the phenotype of a novel Parkinson's disease mouse model by reducing neuroinflammation. *Mol Neurodegener*. 2016;11:25.
59. Mantle D, Heaton RA, Hargreaves IP. Coenzyme Q10, ageing and the nervous system: an overview. *Antioxidants (Basel)*. 2021;11:2.
60. Rauchová H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. *Physiol Res*. 2021;70:S683-714.
61. Zangerolamo L, Vettorazzi JF, Rosa LR, Carneiro EM, Barbosa HC. The bile acid TUDCA and neurodegenerative disorders: an overview. *Life Sci*. 2021;272:119252.
62. Garrido G, Breto M, Alegre B, Pérez Aguilar F, Berenguer J. Comparison of the effects of an equal dose of 15 mg/kg/day of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on the composition of biliary lipids and acids in the bile in radiotransparent biliary lithiasis. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1983;64:261-9.
63. Grant SM, DeMorrow S. Bile acid signaling in neurodegenerative and neurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5982.
64. Luzio JP, Pryor PR, Bright NA. Lysosomes: fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:622-32.
65. Querfurth H, Lee HK. Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) complexes in neurodegeneration. *Mol Neurodegener*. 2021;16:44.
66. Rusmini P, Cortese K, Crippa V, Cristofani R, Cicardi ME, Ferrari V, et al. Trehalose induces autophagy via lysosomal-mediated TFEB activation in models of motoneuron degeneration. *Autophagy*. 2019;15:631-51.
67. Gómez-Benito M, Granada N, García-Sanz P, Michel A, Dumoulin M, Moratalla R. modeling Parkinson's disease with the alpha-synuclein protein. *Front Pharmacol*. 2020;11:1356.
68. McFarthing K, Simuni T. Clinical trial highlights: targeting alpha-synuclein. *J Parkinsons Dis*. 2019;9:5-16.
69. Simuni T. Isradipine versus placebo in early Parkinson disease a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172:591-8.
70. Price DL, Koike MA, Khan A, Wrasidlo W, Rockenstein E, Masliah E, et al. The small molecule alpha-synuclein misfolding inhibitor, NPT200-11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2018;8:16165.
71. Uehara T, Choong CJ, Nakamori M, Hayakawa H, Nishiyama K, Kasahara Y, et al. Amido-bridged nucleic acid (AmNA)-modified antisense oligonucleotides targeting  $\alpha$ -synuclein as a novel therapy for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2019;9:7567.
72. Sardi SP, Cedarbaum JM, Brundin P. Targeted therapies for Parkinson's disease: From genetics to the clinic. *Mov Disord*. 2018;33:684-96.
73. Wagner J, Ryazanov S, Leonov A, Levin J, Shi S, Schmidt F, et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2013;125:795-813.

74. Alexopoulou Z, Lang J, Perrett RM, Elschami M, Hurry ME, Kim HT, et al. Deubiquitinase Usp8 regulates  $\alpha$ -synuclein clearance and modifies its toxicity in Lewy body disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E4688-97.
75. Nimmo JT, Smith H, Wang CY, Teeling JL, Nicoll JA, Verma A, et al. Immunisation with UB-312 in the Thy1SNCA mouse prevents motor performance deficits and oligomeric  $\alpha$ -synuclein accumulation in the brain and gut. *Acta Neuropathol*. 2022;143:55-73.
76. Davtyan H, Zagorski K, Petrushina I, Kazarian K, Goldberg NR, Petrosyan J, et al. MultiTEP platform-based DNA vaccines for alpha-synucleinopathies: preclinical evaluation of immunogenicity and therapeutic potency. *Neurobiol Aging*. 2017;59:156-70.
77. Tan YY, Jenner P, Di CS. Monoamine oxidase-b inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: past, present, and future. *J Parkinsons Dis*. 2022;12:477-93.
78. Schofield DJ, Irving L, Calo L, Bogstedt A, Rees G, Nuccitelli A, et al. Preclinical development of a high affinity  $\alpha$ -synuclein antibody, MEDI1341, that can enter the brain, sequester extracellular  $\alpha$ -synuclein and attenuate  $\alpha$ -synuclein spreading *in vivo*. *Neurobiol Dis*. 2019;132:104582.
79. Lindström V, Fagerqvist T, Nordström E, Eriksson F, Lord A, Tucker S, et al. Immunotherapy targeting  $\alpha$ -synuclein protofibrils reduced pathology in (Thy-1)-h[A30P]  $\alpha$ -synuclein mice. *Neurobiol Dis*. 2014;69:134-43.
80. Watts RJ, Dennis MS. Bispecific antibodies for delivery into the brain. *Curr Opin Chem Biol*. 2013;17:393-9.
81. Kanodia J, Gadkar K, Bumbaca D, Zhang Y, Tong RK, Luk W, et al. Prospective design of anti-transferrin receptor bispecific antibodies for optimal delivery into the human brain. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016;5:283-91.
82. Parreiras-e-Silva LT, de Araújo IM, Elias J Jr., Nogueira-Barbosa MH, Suen VM, Marchini JS, et al. Short bowel syndrome: influence of nutritional therapy and incretin GLP1 on bone marrow adipose tissue. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1415:47-56.
83. Nowell J, Blunt E, Gupta D, Edison P. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*. 2023;89:101979.
84. Salameh TS, Rhea EM, Talbot K, Banks WA. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114187.
85. Cao B, Zhang Y, Chen J, Wu P, Dong Y, Wang Y. Neuroprotective effects of liraglutide against inflammation through the AMPK/NF- $\kappa$ B pathway in a mouse model of Parkinson's disease. *Metab Brain Dis*. 2022;37:451-62.
86. Parkinson Study Group STEADY-PD III Investigators. Isradipine versus placebo in early Parkinson disease. *Ann Intern Med*. 2020;172:591-8.
87. Zuoca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2017;155:96-119.
88. Mochizuki H, Choong CJ, Baba K. Parkinson's disease and iron. *J Neural Transm*. 2020;127:181-7.
89. Martin-Bastida A, Ward RJ, Newbould R, Piccini P, Sharp D, Kabba C, et al. Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2017;7:1398.
90. Magistrelli L, Comi C. Beta2-adrenoceptor agonists in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15:74-81.
91. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:657-73.
92. Pedersen CC, Ushakova A, Skogseth RE, Alves G, Tysnes OB, Aarsland D, et al. Inflammatory biomarkers in newly diagnosed patients with Parkinson disease and related neurodegenerative disorders. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10:e200132.
93. Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*. 2021;374:1087-92.
94. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaanssen TF, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99:1877-2013.
95. Olson KE, Namminga KL, Lu Y, Schwab AD, Thurston MJ, Abdelmoaty MM, et al. Safety, tolerability, and immune-biomarker profiling for year-long sargramostim treatment of Parkinson's disease. *EBioMedicine*. 2021;67:103380.
96. Gendelman HE, Zhang Y, Santamaria P, Olson KE, Schutt CR, Bhatti D, et al. Evaluation of the safety and immunomodulatory effects of sargramostim in a randomized, double-blind phase 1 clinical Parkinson's disease trial. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017;3:10.
97. Abdelmoaty MM, Machhi J, Yeapuri P, Shahjin F, Kumar V, Olson KE, et al. Monocyte biomarkers define sargramostim treatment outcomes for Parkinson's disease. *Clin Transl Med*. 2022;12:e958.
98. Jucaite A, Svenningsson P, Rinne JO, Cselényi Z, Vamás K, Johnström P, et al. Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease. *Brain*. 2015;138:2687-700.
99. Codolo G, Plotegher N, Pozzobon T, Brucale M, Tessari I, Bubacco L, et al. Triggering of inflammasome by aggregated  $\alpha$ -synuclein, an inflammatory response in synucleinopathies. *PLoS One*. 2013;8:e55375.
100. Qiao C, Zhang Q, Jiang Q, Zhang T, Chen M, Fan Y, et al. Inhibition of the hepatic Nlrp3 protects dopaminergic neurons via attenuating systemic inflammation in a MPTP/p mouse model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2018;15:193.
101. Gordon R, Albornoz EA, Christie DC, Langley MR, Kumar V, Mantovani S, et al. Inflammasome inhibition prevents  $\alpha$ -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med*. 2018;10:eaah4066.
102. Du RW, Bu WG. Simvastatin prevents neurodegeneration in the MPTP mouse model of Parkinson's disease via inhibition of A1 reactive astrocytes. *Neuroimmunomodulation*. 2021;28(2):82-89.
103. Yan J, Liu A, Fan H, Qiao L, Wu J, Shen M, et al. Simvastatin improves behavioral disorders and hippocampal inflammatory reaction by NMDA-mediated anti-inflammatory function in MPTP-treated mice. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(7):1155-1164.
104. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Kosciak RL, et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(2):187-97.
105. Greenland JC, Cutting E, Kadyan S, Bond S, Chhabra A, Williams-Gray CH. Azathioprine immunosuppression and disease modification in Parkinson's disease (AZA-PD): a randomised double-blind placebo-controlled phase II trial protocol. *BMJ Open*. 2020;10(11):1-10.
106. Huh E, Kwon Y, Choi JG, Lim MG, Jeong JS, Park AY, et al. DA-9805, a herbal mixture, restores motor manifestations in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease mouse model by regulating striatal dopamine and acetylcholine levels. *Front Pharmacol*. 2022;13:1-11.
107. Jeong JS, Piao Y, Kang S, Son M, Kang YC, Du XF, et al. Triple herbal extract DA-9805 exerts a neuroprotective effect via amelioration of mitochondrial damage in experimental models of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2018;8:15953.
108. Yu C, Kim BS, Kim E. FAF1 mediates regulated necrosis through PARP1 activation upon oxidative stress leading to dopaminergic neurodegeneration. *Cell Death Differ*. 2016;23:1873-85.
109. Shin W, Lim KS, Kim MK, Kim HS, Hong J, Jhee S, et al. A first-in-human study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of KM-819 (FAS-associated factor 1 inhibitor), a drug for Parkinson's disease, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1011-22.
110. Petrelli F, Scandella V, Montessuit S, Zamboni N, Martinou JC, Knobloch M. Mitochondrial pyruvate metabolism regulates the activation of quiescent adult neural stem cells. *Sci Adv*. 2023;9:eadd5220.
111. Ghosh A, Tyson T, George S, Hildebrandt EN, Steiner JA, Madaj Z, et al. Mitochondrial pyruvate carrier regulates autophagy, inflammation, and neurodegeneration in experimental models of Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2016;8:368ra174.
112. Olson KE, Kosloski-Bilek LM, Anderson KM, Diggs BJ, Clark BE, Gledhill JM Jr., et al. Selective VIP receptor agonists facilitate immune transformation for dopaminergic neuroprotection in MPTP-intoxicated mice. *J Neurosci*. 2015;35:16463-78.
113. Mosley RL, Lu Y, Olson KE, Machhi J, Yan W, Namminga KL, et al. A synthetic agonist to vasoactive intestinal peptide receptor-2 induces regulatory T cell neuroprotective activities in models of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:421.
114. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016;4:23-33.
115. Decressac M, Björklund A. mTOR inhibition alleviates L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinsonian rats. *J Parkinsons Dis*. 2013;3:13-7.
116. Zhu Z, Yang C, Iyasarthy A, Krishnamoorthi S, Sreenivasamurthy SG, Liu J, et al. Balancing mTOR signaling and autophagy in the treatment of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20:728.
117. Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Adenosine A<sub>2A</sub> receptor occupancy by caffeine after coffee intake in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2022;37:853-7.
118. Tripathi M, Singh BK, Liehn EA, Lim SY, Tikno K, Castano-Mayan D, et al. Caffeine prevents restenosis and inhibits vascular smooth muscle cell proliferation through the induction of autophagy. *Autophagy*. 2022;18(9):2150-2160.
119. Hong CT, Chan L, Bai CH. Correction: Hong et al. The effect of caffeine on the risk and progression of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12:1860. *Nutrients*. 2020;12(6):1-12.
120. Wang MS, Boddapati S, Emadi S, Sierks MR. Curcumin reduces  $\alpha$ -synuclein induced cytotoxicity in Parkinson's disease cell model. *BMC Neurosci*. 2010;11:1-10.
121. Chresta CM, Davies BR, Hickson I, Harding T, Cosulich S, Critchlow SE, et al. AZD8055 is a potent, selective, and orally bioavailable ATP-competitive mammalian target of rapamycin kinase inhibitor with *in vitro* and *in vivo* antitumor activity. *Cancer Res*. 2010;70(1):288-98.
122. Chen LL, Song JX, Lu JH, Yuan ZW, Liu LF, Durairajan SS, et al. Corynoxine, a natural autophagy enhancer, promotes the clearance of alpha-synuclein via Akt/mTOR pathway. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014;9(3):380-7.
123. Li R, Lu Y, Zhang Q, Liu W, Yang R, Jiao J, et al. Piperine promotes autophagy flux by P2RX4 activation in SNCA/ $\alpha$ -synuclein-induced Parkinson disease model. *Autophagy*. 2022;18(3):559-575.

## Demencia mixta: modelos animales de experimentación y tratamientos

### Mixed dementia: experimental animal models and treatments

Enrique García-Alfonso<sup>ID</sup> y Yanier Núñez-Figueroa<sup>\*ID</sup>

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), Laboratorio de Neurofarmacología Experimental, La Habana, Cuba

#### Resumen

Demencia es un término que engloba varias enfermedades que afectan a la memoria, el pensamiento y la capacidad para realizar actividades cotidianas. El diagnóstico de la demencia mixta sigue siendo un tema controvertido y un gran desafío, ya que presenta síntomas comunes con otros tipos de demencia. Específicamente, los mecanismos patogénicos por los cuales la demencia mixta induce daño neuronal y cognitivo no están totalmente esclarecidos. Por tanto, el objetivo de esta revisión es aportar información actualizada sobre la fisiopatología de la demencia mixta, modelos animales de experimentación empleados para la evaluación de compuestos y posibles tratamientos existentes. Las alteraciones vasculares provocan un incremento de la producción del péptido beta amiloide, el cual a su vez conduce a un déficit cognitivo y colinérgico mediante el daño mitocondrial, aumento del estrés oxidativo y ruptura de la barrera hematoencefálica. En tanto, el péptido beta amiloide provoca vasoconstricción al disminuir los niveles de óxido nítrico. En la literatura se han descrito dos modelos murinos de comorbilidad con el empleo de ratas como animales de experimentación. En estos modelos, la alteración vascular es inducida mediante la administración intracerebral de endotelina 1 o mediante la oclusión de las arterias carótidas comunes. En tanto, la enfermedad de Alzheimer se modela mediante la inyección intracerebral de péptido beta amiloide. En la actualidad no existe tratamiento dirigido específicamente a la demencia mixta. Los disponibles están dirigidos a la atenuación de los síntomas relacionados con la pérdida de la memoria y trastornos cognitivos en la enfermedad de Alzheimer y a la prevención de enfermedades vasculares.

**Palabras clave:** Demencia mixta. Enfermedad de Alzheimer. Hipoperfusión cerebral crónica. Modelos animales. Tratamientos.

#### Abstract

Dementia is a term that encompasses several diseases that affect memory, thinking, and the ability to perform daily activities. The diagnosis of mixed dementia remains a controversial topic and a great challenge, since it presents common symptoms to other types of dementia. Specifically, the pathogenetic mechanisms by which mixed dementia induces neuronal and cognitive damage are not fully understood. Therefore, the objective of this review is to provide updated information on the pathophysiology of mixed dementia, experimental animal models used for the evaluation of compounds and possible existing treatments. Vascular alterations cause an increase in the production of the beta amyloid peptide, which in turn leads to cognitive and cholinergic deficit through mitochondrial damage, increased oxidative

#### \*Correspondencia:

Yanier Núñez-Figueroa  
E-mail: yanier.nunez@cidem.cu

Fecha de recepción: 10-02-2024  
Fecha de aceptación: 07-10-2024  
DOI: 10.24875/ANC.M24000015

Disponible en línea: 16-12-2024  
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):161-170  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

stress, and rupture of the blood-brain barrier. Meanwhile, the beta amyloid peptide causes vasoconstriction by decreasing nitric oxide levels. Two murine models of comorbidity have been described in the literature using rats as experimental animals. In these models, vascular alteration is induced by intracerebral administration of endothelin 1 or by occlusion of the common carotid arteries. Alzheimer's disease, on the other hand, is modeled by intracerebral injection of beta amyloid peptide. Currently, there is no treatment specifically directed at mixed dementia. Those available are aimed at attenuating symptoms related to memory loss and cognitive disorders in Alzheimer's disease and preventing vascular diseases.

**Keywords:** Mixed dementia. Alzheimer disease. Hypoperfusion chronic cerebral. Animal model. Treatments.

## Antecedentes

La demencia es un síndrome clínico provocado por la neurodegeneración y caracterizado por un deterioro global progresivo de las funciones mentales, en sus aspectos cognitivos, emocionales y de memoria<sup>1,2</sup>. En la actualidad, la demencia es considerada como una crisis sanitaria en todo el mundo y se calcula que existen aproximadamente 50 millones de personas diagnosticadas con alguno de sus tipos<sup>1-3</sup>; además, se prevé que esta cifra aumente considerablemente hasta los 152 millones en 2050, lo que supone un incremento del 204%<sup>3,4</sup>. Este aumento anual de la incidencia de la enfermedad ha traído como resultado un incremento en gastos financieros, cuyas cifras ascendieron a más de un 1.3 billones de dólares en el año 2019<sup>4,5</sup>.

Los tipos más frecuentes de demencia (por orden de prevalencia) descritas hasta la fecha son: la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular (DVa), la demencia por cuerpos de Lewy y la asociada a otras enfermedades degenerativas y de origen viral como las enfermedades de Parkinson, Huntington, Pick, Creutzfeldt-Jakob y el virus de inmunodeficiencia humana<sup>6,7</sup>. Precisamente, la EA es el tipo de demencia con mayor prevalencia en el mundo y ha emergido en la sociedad actual como una de las enfermedades que más afecta el desempeño social en la población de la tercera edad<sup>7,8</sup>.

Evidencia clínica y patológicas encontrada en estudios epidemiológicos recientes<sup>9</sup> sugieren que es cada vez más frecuente que la causa de la manifestación de la demencia en los ancianos se deba a un conjunto de patologías combinadas; por ejemplo, a la presencia concomitante de enfermedades vasculares y de algún otro tipo de demencia<sup>10,11</sup>. Precisamente, la presencia conjunta de las patologías mencionadas anteriormente es considerada como uno de los tipos más frecuentes de demencia mixta (DM). Aunque la EA se pueda diagnosticar con un grado considerable de precisión, la distinción entre EA *per se*, DVa y DM sigue siendo un tema controvertido y uno de los desafíos diagnósticos

más difíciles debido a que muchos de los síntomas que se observan en estos pacientes son comunes<sup>9</sup>.

De manera general, las tasas de incidencia de casos reportados y diagnosticados correctamente con DM varían entre un 5%<sup>12</sup>, 28%<sup>13</sup> y hasta un 40%<sup>14</sup> con relación a los casos estudiados en dichas investigaciones. Las variaciones de personas diagnosticadas con DM se encuentran en dependencia de los métodos de recopilación de datos; es decir, algunos estudios solo incluyen a personas que vivían en hogares propios y otros evaluaban pacientes hospitalizados e internados en instituciones médicas<sup>7,15</sup>. Dichas discrepancias también pueden estar relacionadas con diferencias en la edad de la población estudiada, variaciones en los criterios diagnósticos, cantidad de personas examinadas, técnicas de evaluación, sesgo cultural, diferencias geográficas, etc.<sup>7,15</sup>.

Estudios epidemiológicos destacan que las alteraciones vasculares que afectan el cerebro (p. ej., la hipoperfusión crónica cerebral) son capaces de aumentar la incidencia de la EA. Con relación a esta idea (con centro en la hipótesis del péptido beta amiloide [ $\beta$ A]) se ha propuesto que estas enfermedades vasculares pueden desencadenar o catalizar el inicio de la expresión clínica de la demencia en pacientes asintomáticos con presencia de placas amiloideas mediante varias vías<sup>16,17</sup>. Una de ellas identifica que los infartos cerebrales ocasionados por cambios vasculares pueden causar directamente el daño cognitivo mediante la muerte neuronal inducida (toxicidad mediada por glutamato, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis), mientras que otra idea considera que la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) está asociada al incremento de la acumulación del péptido  $\beta$ A en el parénquima cerebral. Junto a estas vías, también se ha propuesto que la reducción del número de neuronas viables como consecuencia de las alteraciones vasculares, pueden disminuir las reservas cognitivas y resiliencia del cerebro frente a la neurotoxicidad mediada por péptido  $\beta$ A<sup>16,17</sup>.

## Objetivo

Hasta la fecha, la interacción de los mecanismos patogénicos de las alteraciones vasculares y su vínculo con la EA en la aparición y gravedad del daño neuronal y cognitivo no están totalmente esclarecidos<sup>10,11</sup>. Por ello es necesario continuar los estudios dirigidos a la identificación de posibles dianas y para la evaluación de la eficacia terapéutica de nuevos candidatos en un escenario clínicamente relevante. En este sentido, es importante la realización de modelos preclínicos que involucren déficits vasculares (p. ej., hipoperfusión cerebral crónica) junto a la EA.

Por tanto, el objetivo de esta revisión es aportar información actualizada sobre la fisiopatología de la DM, modelos animales de experimentación empleados para la evaluación de compuestos que puedan incidir en uno o varios de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, así como los posibles tratamientos existentes.

## Método

Se realizó una revisión sobre el estado actual de los diferentes tipos de demencias, fisiopatologías y tratamientos, con énfasis en la DM. Fueron identificados artículos científicos de los repositorios de PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) y Google Académico (<https://scholar.google.com>) con el empleo de palabras claves: demencia mixta, modelos animales + demencia mixta, fisiopatología de la demencia mixta, tratamientos para la demencia mixta, EA + hipoperfusión cerebral.

## Resultados

### *Fisiopatología de la demencia mixta*

La EA cursa como un proceso neurodegenerativo múltiple del sistema nervioso central, que se caracteriza clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria y la atención, seguida de la afectación de otras habilidades cognitivas, como el lenguaje, el pensamiento abstracto, el juicio crítico y el reconocimiento de lugares y personas<sup>7,18</sup>, las cuales llevan a la invalidez social y ocupacional. En su etapa terminal los pacientes pierden la capacidad de reconocer a sus familiares y amigos, y se vuelven completamente dependientes de otros para su cuidado diario, hasta producirse finalmente la muerte, alrededor de los 10 años después del diagnóstico<sup>5</sup>. Las principales hipótesis de su aparición se centran en características claves como las placas seniles, los ovillos neurofibrilares y el

déficit de memoria<sup>19</sup>. Por ello se intenta explicar la fisiopatología de la enfermedad a partir de los agregados tóxicos del péptido  $\beta$ A, la hiperfosforilación de la proteína tau<sup>19</sup> y los niveles de neurotransmisores colinérgicos como la acetilcolina (ACh)<sup>20,21</sup>.

Una de las hipótesis más debatidas en los últimos años sobre el desarrollo de la EA se centra en el papel de las mitocondrias como organelos importantes para mediar, conducir o contribuir a las múltiples patologías presentes en la enfermedad<sup>22</sup>. Esta hipótesis cuenta con evidencias experimentales y clínicas recogidas en pacientes diagnosticados con la enfermedad en todo el mundo<sup>22</sup>.

La hipótesis de la «cascada mitocondrial» en la EA tiene dos enfoques fundamentales, justificado en eventos primarios y secundarios, los cuales representan actualmente objetivos terapéuticos razonables para la búsqueda de nuevos tratamientos<sup>23</sup>. La hipótesis de la «cascada mitocondrial primaria» en la EA explica cómo un metabolismo energético deficiente o alterado conduce a la aparición de otras alteraciones características de la EA; o sea, la mitocondria como inductor de la enfermedad<sup>24,25</sup>. Por otro lado, la hipótesis de la «cascada mitocondrial secundaria» basa sus argumentos fundamentalmente en el papel del péptido  $\beta$ A en el desarrollo de la disfunción mitocondrial y sus alteraciones dinámicas, así como la subsecuente neurodegeneración que se manifiesta en la EA<sup>26,27</sup>.

En la actualidad, otra de las hipótesis que se maneja por la comunidad científica mundial sobre el inicio de la demencia es la vinculada con la presencia de un deterioro vascular precedente<sup>28</sup>. Durante el transcurso de varios años, se ha obtenido evidencia a partir de autopsias realizadas a pacientes diagnosticados con la EA y se ha descubierto que los cerebros con altos depósitos de péptido  $\beta$ A presentaron anomalías en los vasos sanguíneos<sup>28</sup>. Estos hallazgos llevaron a la hipótesis de que las fibrillas amiloides causaron deformaciones de la pared de los vasos sanguíneos y estenosis lumínica que resultaron en un flujo sanguíneo reducido y, por tanto, en un acceso restringido de nutrientes al cerebro<sup>28</sup>.

Estudios posteriores apoyaron esta hipótesis cuando demostraron que pacientes diagnosticados con la EA exhibieron hipoperfusión en muchas áreas del cerebro, especialmente en las regiones que participan en el aprendizaje y la memoria como el hipocampo<sup>29</sup>. Sin embargo, aún no está totalmente esclarecido si la hipoperfusión causa la EA o si se desarrollan déficits vasculares con una disminución del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a los cambios neuropatológicos

inducidos por la EA. No obstante, la evidencia médica apoya que la hipoperfusión está presente desde etapas preclínicas de la EA<sup>28,30</sup>.

Por otro lado, la DVa es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad y caracterizada por el deterioro cognitivo resultante de la reducción del flujo sanguíneo cerebral, el cual se presenta en un 20% de todos los pacientes diagnosticados con demencia<sup>31</sup>. La DVa y la EA comparten los principales factores de riesgo, entre los que se encuentran la edad avanzada, la hipertensión arterial, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el sedentarismo<sup>32</sup>.

Cabe destacar que el déficit cognitivo inducido por trastornos vasculares (p. ej., por la hipoperfusión crónica cerebral) junto con los cambios neurodegenerativos de la EA constituyen las patologías más frecuentes en personas envejecidas, por lo que se pueden manifestar a menudo de manera concomitante<sup>33</sup>. La DM es una enfermedad en la que los trastornos que se producen en el cerebro se asocian a más de un tipo de demencia<sup>15,34</sup>, siendo la más frecuente aquella en la que se observan hallazgos clínicos y anatomopatológicos de la EA y la enfermedad vascular; es decir, existencia de una hipoperfusión sanguínea inducida por alteraciones vasculares junto a la presencia de un deterioro cognitivo provocado por la presencia de péptido  $\beta$ A.

A diferencia de otras enfermedades, para la realización de un diagnóstico certero de la DM es necesario realizar diversas pruebas médicas que incluyan detectar alteraciones vasculares, así como la presencia de marcadores moleculares propios de la EA<sup>10</sup>. Desafortunadamente, estas evaluaciones pueden no estar asequibles en gran parte del mundo, al constituir pruebas de elevados costos económicos tanto para los pacientes como para las instituciones médicas. Por tanto, una de las formas para estudiar la incidencia mundial de la DM es a partir de la realización de autopsias para la identificación y reevaluación de casos inicialmente diagnosticados con EA<sup>10</sup>. En este contexto, autopsias realizadas en EE.UU. en el año 2017 permitieron identificar que de 447 ancianos diagnosticados con la EA, solo el 3% tenía los cambios cerebrales propios de la patología, el 15% presentó cambios cerebrales de una causa diferente de demencia y el 82% presentó los cambios cerebrales propios de la EA junto a la presencia de alteraciones vasculares según lo reportado por la Sociedad Mundial de Alzheimer<sup>35</sup>. En otro estudio, específicamente en el Reino Unido, el 40% de los casos diagnosticado con EA en un año se clasificó como DM<sup>4</sup>.

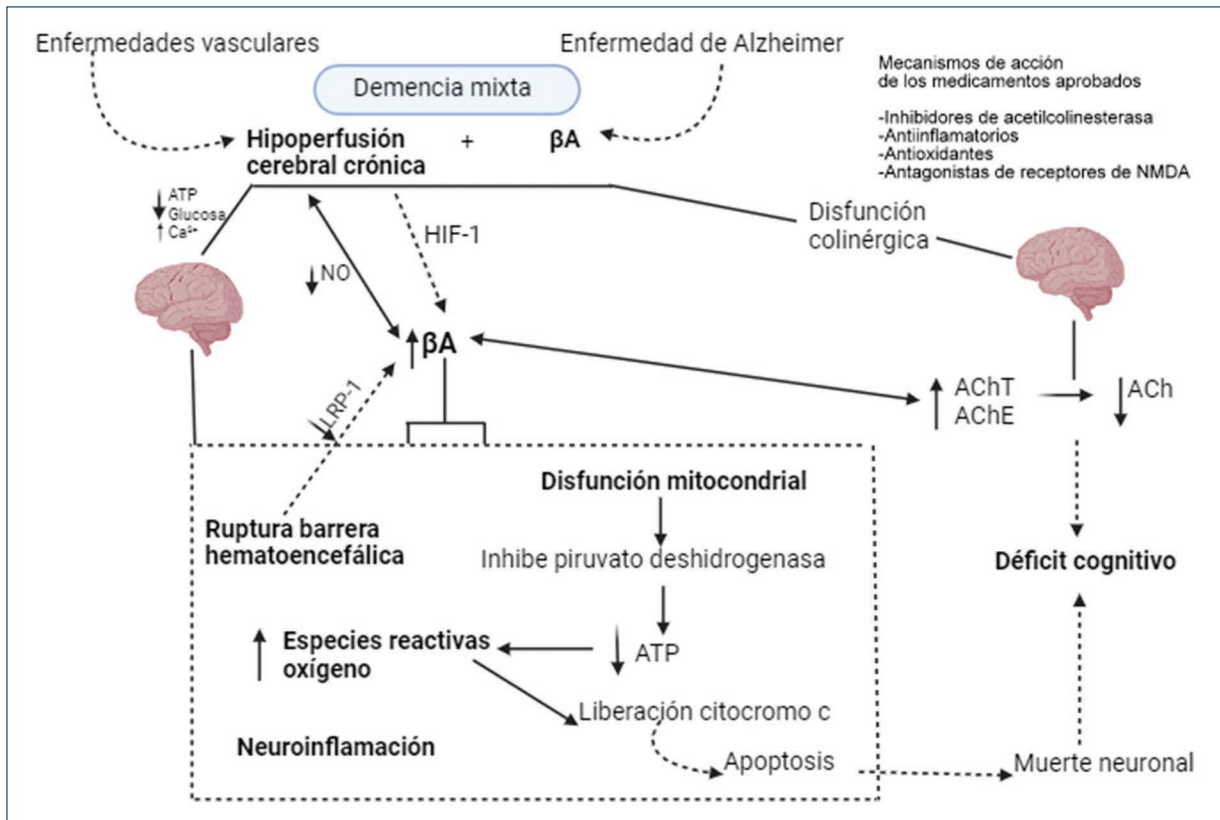
Según el reporte de la Sociedad de Alzheimer<sup>35</sup>, es común establecer una prevalencia de la DM en pacientes diagnosticados con algún tipo de demencia y más aún cuando los pacientes se encuentran en edades avanzadas (> 80 años). Desde el punto de vista del deterioro cognitivo, se ha observado que los pacientes diagnosticados con DM muestran un peor rendimiento cognitivo y una mayor prevalencia de signos de demencia que aquellos que no presentaron enfermedades vasculares<sup>36</sup>.

### **Mecanismos de interacción entre el deterioro vascular y enfermedad de Alzheimer**

Entre los principales cambios microvasculares propios de un cerebro envejecido y de pacientes que sufren de la EA, se encuentra la perfusión cerebral alterada<sup>37</sup>. En este sentido, las enfermedades cardiovasculares son el principal contribuyente a la reducción temprana del flujo sanguíneo cerebral en la progresión del deterioro cognitivo<sup>38</sup> y entre ellas, la enfermedad arterial coronaria y arritmias, las cuales afectan la eyección de sangre a la circulación sanguínea; así como las enfermedades de los vasos sanguíneos (aterosclerosis y arteriosclerosis) pequeños y grandes que estrechan la luz vascular e impiden el flujo sanguíneo<sup>39</sup>. Estas condiciones convergen para causar una hipoperfusión crónica cerebral que reduce la llegada de glucosa y oxígeno al cerebro, con la consecuente reducción de la producción de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP)<sup>32,39</sup>.

La reducción de los niveles de ATP provoca una serie de mecanismos moleculares y celulares que afectan a la viabilidad celular neuronal (Fig. 1). En primer lugar, la función de los transportadores dependientes de ATP como  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  se ven afectados, lo que conduce a un desequilibrio iónico (p. ej., el influjo de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  y el eflujo de iones  $\text{K}^+$ ) a través de la membrana plasmática que resulta en la despolarización axónica de las neuronas<sup>39</sup>. Además, los niveles incrementados de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular activan una amplia variedad de vías generadoras de especies reactivas de oxígeno (ERO) dependientes del calcio en las mitocondrias y en el citosol que contribuyen al estrés oxidativo. Por otro lado, los defectos en el metabolismo mitocondrial durante un periodo de hipoperfusión crónica conducen a patrones alterados en la frecuencia respiratoria mitocondrial, alteración del potencial de membrana, disminución de los niveles de piruvato deshidrogenasa y un aumento del estrés oxidativo<sup>32,40</sup>.





**Figura 1.** Fisiopatología de la demencia mixta. La demencia mixta es inducida por la presencia concomitante de alteraciones vasculares con presencia de la enfermedad de Alzheimer. Las alteraciones vasculares provocan una hipoperfusión crónica cerebral mediante una disminución de la irrigación sanguínea que llega al cerebro, lo que conduce a una disminución de los niveles de oxígeno y glucosa (principales suministros para su desarrollo). En estas condiciones, se ve afectada la producción de ATP en la mitocondria, por lo que ocurre un desequilibrio celular al incrementar la entrada de calcio a las células, creando diferentes mecanismos patogénicos como neuroinflamación, ruptura de la barrera hematoencefálica, aumento de las especies reactivas del oxígeno y disfunción mitocondrial que conducen a la liberación de factores apoptóticos como el citocromo c. A su vez, la demencia mixta conlleva una disfunción colinérgica mediante una disminución de los niveles de ACh al disminuir la actividad de la enzima AChT y del incremento de la AChE. Bajo estas condiciones y por disminución de la LRP-1 se elevan los niveles de péptido  $\beta$ A, los cuales incrementan la toxicidad en los mecanismos antes mencionados y esto lleva a una disminución del NO con una consecuente vasoconstricción de los vasos sanguíneos. De esta forma se exagera el daño por hipoperfusión cerebral, en tanto el HIF-1 inducido por este mecanismo activa la  $\beta$ -secretasa de la ruta amiloidogénica que crea más péptido amiloide. De esta forma se mantiene un ciclo de exacerbación de daño que conduce a una muerte neuronal y, por tanto, a un deterioro cognitivo. ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa; ATP: trifosfato de adenosina;  $\beta$ A: beta amiloide; HIF-1: factor de hipoxia inducido-1; LRP-1: proteína 1 relacionada con la lipoproteína de baja densidad; NMDA: N-metil-d-aspartato; NO: óxido nítrico.

Todos estos mecanismos moleculares convergen entre sí, lo que resulta en la activación glial, disfunción de la BHE, muerte celular y desmielinización axonal<sup>32,40</sup>. Por tanto, se inducen alteraciones cerebrales como lesiones en la materia blanca, la producción de microinfartos cerebrales, así como atrofia hipocámpal. Cada uno de estos cambios estructurales causa interrupción en la red neuronal y conectividad funcional que finalmente conducen (o contribuyen) al deterioro cognitivo<sup>32,39</sup>.

También se ha descrito que la hipoperfusión crónica cerebral provocada por alteraciones vasculares induce un aumento de la expresión del factor de hipoxia inducido-1 (HIF-1) el cual es capaz de activar la  $\beta$ -secretasa y en consecuencia aumentar la expresión de péptido  $\beta$ A<sup>41</sup>. En este sentido, la acumulación del péptido  $\beta$ A en el cerebro y en los vasos sanguíneos bajo estas condiciones se debe más a un fallo en el proceso de aclaramiento que por una sobre acumulación *per se*<sup>38</sup>; y es

que dentro de los principales mecanismos de aclaramiento del péptido se encuentran la BHE (85%), el fluido intersticial (a través del flujo sanguíneo cerebral) y la degradación enzimática por la glía<sup>42</sup>, los cuales están afectados por las enfermedades vasculares. La disrupción de la BHE inducida por una afectación vascular o por la presencia de altas concentraciones de péptido  $\beta$ A condiciona un aumento en la cantidad del péptido neurotóxico acumulado al afectar la eficacia de su aclaramiento y su interacción con la proteína-1 relacionada con la lipoproteína de baja densidad (LRP-1), la cual es la encargada del proceso de eliminación del péptido en el cerebro<sup>38,42,43</sup>.

A su vez, la presencia prolongada de péptido  $\beta$ A en la región cerebral desencadena procesos inflamatorios y neurodegenerativos<sup>44</sup> característicos de la EA<sup>38,42</sup>. Estos cambios moleculares conducen a la formación de ovillos neurofibrilares, así como a la disfunción neuronal y sináptica<sup>26</sup>. Así mismo, la agregación del péptido  $\beta$ A induce un desequilibrio en el sistema antioxidante, lo que incrementa la formación de ERO que reaccionan rápidamente con proteínas, lípidos y/o ADN, lo que da lugar a la formación de productos dañinos como proteínas oxidadas tóxicas y lípidos peroxidados como el 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) y el 2-propenal (acroleína)<sup>26,45,46</sup>. Este incremento en los niveles de ERO altera la sensibilidad a las modificaciones oxidativas de enzimas como la glutamina sintetasa y la creatina cinasa, que son críticas para la función neuronal<sup>26,45,46</sup>. También se ha observado que la acumulación celular del péptido  $\beta$ A induce la despolarización de la membrana sináptica, influjo excesivo de calcio y daño mitocondrial<sup>26,27,47,48</sup>. A nivel mitocondrial, cuando el precursor del péptido  $\beta$ A, la proteína precursora del amiloide (APP) se acumula en la membrana, es capaz de bloquear la translocación de metabolitos y proteínas, lo que provoca la interrupción de la cadena de transporte de electrones (CTE), incrementándose a su vez la disfunción mitocondrial<sup>49</sup>.

El péptido  $\beta$ A también induce una desregulación de la producción de óxido nítrico (NO) endotelial, lo que provoca una contracción de las paredes internas de los vasos sanguíneos, y de esta forma impide la dilatación del músculo que forma las paredes de arterias y venas bajo condiciones fisiológicas<sup>50,51</sup>. Esta contracción de los vasos sanguíneos incrementa la ocurrencia de hipoperfusión sanguínea a varios órganos y entre ellos al cerebro, el cual es altamente sensible a las variaciones de oxígeno y glucosa<sup>50,51</sup>.

Se plantea que entre los posibles mecanismos por el cual el péptido  $\beta$ A afecta a la desregulación del NO es a partir de la alteración de la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$

citósica y por la presencia de estrés oxidativo al aumentar los niveles de peroxinitrito como radical libre<sup>52</sup>. Además, la inactivación de la óxido nítrico sintasa (ONS) endotelial, la cual es la encargada de generar NO en los endotelios vasculares, puede aumentar la expresión de enzimas encargadas de la producción de péptidos amiloides como la  $\beta$ -secretasa, lo que potencia un ciclo de exacerbación del daño vascular y cognitivo<sup>52</sup>.

La transmisión colinérgica es otro de los elementos alterados tanto por las enfermedades vasculares como por la EA, lo cual lleva a la manifestación de alteraciones cognitivas<sup>53-55</sup>. Esta idea se halla fundamentada en que se han encontrado pacientes con reducción de las terminales nerviosas colinérgicas, disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa (enzima responsable de la síntesis de ACh) en el hipocampo<sup>53,55</sup>, así como una degeneración de la neurotransmisión colinérgica nicotínica con la correspondiente reducción del número de receptores<sup>36</sup>.

### **Modelos experimentales de demencia mixta**

Los modelos animales son empleados para simular las patologías y condiciones de las enfermedades en estudio, lo cual permite la evaluación de compuestos con potencial para actuar sobre determinado(s) blanco(s) de la cascada fisiopatológica de la enfermedad en cuestión<sup>27</sup>. En este caso, una alternativa para inducir cambios neurobioquímicos y conductuales característicos de la EA es el modelo de administración intracerebroventricular de diferentes fragmentos de péptidos  $\beta$ A en roedores. Evidencia del impacto del péptido  $\beta$ A en el aprendizaje y la memoria se ha confirmado por un amplio número de pruebas conductuales que evalúan la memoria de referencia, de trabajo, de reconocimiento y asociativa en modelos murinos mediante la administración unilateral o bilateral del péptido  $\beta$ A<sup>56-59</sup>. A su vez, este modelo de EA inducido por péptido  $\beta$ A es uno de los más reportados para la evaluación de nuevos candidatos terapéuticos<sup>1,27,58</sup>.

Por otro lado, la oclusión bilateral de las arterias carótidas comunes (OBACC) se considera un modelo de hipoperfusión cerebral, el cual es capaz de inducir un daño secundario en la sustancia blanca, la corteza y el hipocampo mediante la disrupción de la BHE, altos niveles de ERO, así como elevadas respuestas inflamatorias<sup>31,60,61</sup>. El objetivo de esta cirugía es modelar la hipoperfusión crónica cerebral global que ocurre en el envejecimiento o situaciones patológicas como insuficiencia cardíaca o estenosis carotídea<sup>62</sup>, así como inducir los cambios

neuronales y cognitivos que se producen, asociados a la disminución de la irrigación sanguínea<sup>31,61,63</sup>.

Recientemente en la literatura se han descrito dos modelos murinos de comorbilidad (enfermedad vascular + EA) que mimetiza la DM con el empleo de ratas como animales de experimentación. En uno de ellos se administra mediante cirugía estereotáxica y de manera concomitante endotelina-1 (potente agente vasoconstrictor, 60 pmol/3 ul) y péptido  $\beta A_{25-35}$  (50 nmol/10 ul) en ratas Wistar<sup>64-67</sup>. En estos estudios se identificó, mediante marcadores inmunohistoquímicos, el aumento de la neuroinflamación en el hipocampo, así como un deterioro cognitivo<sup>67</sup>. También se manifestaron variaciones en la permeabilidad de la BHE<sup>65</sup> en las ratas que fueron dañadas con ambos péptidos, y acumulación de placas de amiloide tanto en hipocampo como en cuerpo estriado. Por otro lado, las alteraciones cognitivas y moleculares encontradas fueron de mayor magnitud en relación con lo reportado solamente con la administración de uno de estos péptidos de manera independiente<sup>65,66</sup>.

El otro modelo de DM encontrado en la literatura se induce mediante una hipoperfusión crónica cerebral empleando el modelo de OBACC junto a la administración intracerebroventricular de péptido  $\beta A_{25-35}$  (50 nmol/10 ul) en ratas<sup>63,68</sup>. En este modelo, al igual que en el anterior, existe un incremento tanto de la inflamación como de las ERO, además de un mayor deterioro de la memoria espacial cuando fueron inducidos los daños de manera concomitante (OBACC + péptido  $\beta A_{25-35}$ ), en comparación con los grupos de animales que solo recibieron uno de los dos daños (OBACC o péptido  $\beta A_{25-35}$ )<sup>63</sup>. Específicamente, en este modelo experimental, el daño permanente inducido por la OBACC acelera la angiopatía cerebral amiloide (deposición de péptido  $\beta A$  en los vasos sanguíneos) y exacerba el déficit cognitivo y vascular. En comparación con el daño inducido por la endotelina-1, el cual es transitorio y focal, la hipoperfusión crónica cerebral se asemeja al debilitamiento vascular y obstrucción de los vasos sanguíneos que ocurren en las personas envejecidas<sup>69</sup>.

### **Tratamientos para la demencia mixta**

La mayoría de las investigaciones preclínicas en el campo de las demencias, ha sido casi exclusivamente enfocadas a modelos de la EA y pocas a conocer el impacto de las alteraciones vasculares en el incremento del deterioro cognitivo en pacientes con demencia. En la actualidad existen cuatro compuestos para su uso clínico en pacientes que sufren de demencias,

tales como inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y un antagonista del receptor del ácido *N*-metil-d-aspartico (memantina) tienen efectos terapéuticos sobre los síntomas, pero no ralentizan eficazmente la progresión de la enfermedad<sup>70</sup>. Aunque se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar nuevos medicamentos para enfrentar la demencia, los ensayos clínicos actuales todavía no han dado resultados prometedores<sup>71,72</sup>.

En la actualidad no existe algún tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) dirigido específicamente a la DM<sup>35</sup>. Los tratamientos disponibles están enfocados en la atenuación de los síntomas relacionados con la pérdida de la memoria y trastornos cognitivos en la EA y a la prevención de enfermedades vasculares (Tabla 1). Además se promueven estilos de vida saludables, incluyendo la realización de actividad física, no fumar y mantener una alimentación equilibrada para la disminución de los factores de riesgo asociados.

La experiencia frente al elevado porcentaje de fracaso de nuevos compuestos terapéuticos en ensayos clínicos ha conducido a un cambio en la estrategia terapéutica de la mayoría de las enfermedades que cursan con neurodegeneración como la EA<sup>82</sup>. Este nuevo paradigma se enfoca en un diseño de nuevas moléculas que posean la capacidad de incidir en varios de los eventos patológicos de la enfermedad; es decir, una molécula con múltiples dianas farmacológicas o multiblancos<sup>83</sup>.

### **Conclusiones**

La evidencia clínico-patológica ha mostrado una asociación entre la presencia de lesiones vasculares y la gravedad del deterioro cognitivo en pacientes con demencia. Aunque, hasta la fecha, la interacción de los mecanismos patogénicos de las alteraciones vasculares y su vínculo con la EA en la aparición y gravedad del daño neuronal y cognitivo, no está totalmente esclarecida<sup>10</sup>. Por ello es necesario continuar los estudios dirigidos a la identificación de posibles dianas y para la evaluación de la eficacia terapéutica de nuevos candidatos en un escenario clínicamente relevante<sup>10</sup>. En este sentido, es importante la realización de modelos preclínicos que involucren déficits vasculares (p. ej., hipoperfusión cerebral crónica) junto a la EA.

En este contexto, es necesario encontrar fármacos que puedan actuar en algunas de las cascadas fisiopatológicas de la enfermedad, en este caso, la experiencia frente al elevado porcentaje de fracasos de nuevos

**Tabla 1.** Terapias usadas para tratar la demencia

Terapias	Acción farmacológica	Referencias
Trasplante de: – Células progenitoras endoteliales – Células de la médula ósea – Células de la sangre del cordón umbilical humano	Inducen la secreción de factores tróficos, aumentan la angiogénesis, la neurogénesis y la remodelación de la sustancia blanca después de alteraciones vasculares, por lo que podrían ser terapias prometedoras para atenuar la disfunción cognitiva	73,74
Memantina	Antagonista del receptor NMDA. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de la EA. En pacientes con demencia vascular de gravedad leve a moderada, el tratamiento con memantina ha demostrado que mejora la cognición	75
Donepezilo	Inhibe de forma reversible la acetilcolinesterasa. Puede atravesar fácilmente la BHE, es bien tolerado en humanos y mejora el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, puede provocar efectos secundarios gastrointestinales y debe utilizarse con precaución.	76,77
Resveratrol	Se dirige a la demencia con la reducción del estrés oxidativo, y mejora la cognición posiblemente por medio de sus acciones antiinflamatorias y antiapoptóticas	78,79
Estatinas Simvastatina	Reducen los niveles de colesterol en sangre con el objetivo de prevenir el desarrollo de un accidente cerebrovascular en aquellos pacientes con hipertensión arterial u otra patología	31
Inhibidores del TNF- $\alpha$	Revierten significativamente los déficits cognitivos dependientes del hipocampo al atenuar la expresión de los factores inflamatorios	80, 81

BHE: barrera hematoencefálica; EA: enfermedad de Alzheimer; FDA: Food and Drug Administration; NMDA: *N*-metil-d-aspartato; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

compuestos terapéuticos en ensayos clínicos ha conducido a un cambio en la estrategia terapéutica de la mayoría de las enfermedades que cursan con neurodegeneración como la EA. Este nuevo paradigma se enfoca en un diseño de nuevas moléculas que posean la capacidad de incidir en varios de los eventos patológicos de la enfermedad; es decir, una molécula con múltiples dianas farmacológicas o multiblancos. Aunque se necesitan urgentemente más estudios para aumentar la capacidad de diagnosticar y tratar la DM, también es necesario tratar de conducir a un mejor reconocimiento y, posiblemente, a una mejor prevención de este trastorno mediante la concientización de los efectos adversos que pueden tener los desórdenes vasculares en el padecimiento y aceleración de demencia en las personas, principalmente en las envejecidas.

### Contribución de los autores

Conceptualización: Enrique García-Alfonso, Yanier Núñez-Figueroa. Investigación: Enrique García-Alfonso. Metodología: Enrique García-Alfonso. Escritura del manuscrito artículo: Enrique García-Alfonso. Revisión y edición del manuscrito artículo: Enrique García-Alfonso y Yanier Núñez-Figueroa.

### Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo

de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Saraceno C, Musardo S, Marcello E, Pelucchi S, Di Luca M. Modeling Alzheimer's disease: from past to future. *Front Pharmacol*. 2013;4:77.
- Eshraghi M, Adilmoghaddam A, Mahmoodzadeh A, Sharifzad F, Yasavoli-Sharahi H, Lorzadeh S, et al. Alzheimer's disease pathogenesis: Role of autophagy and mitophagy focusing in microglia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3330.
- Wimo A, Seeher K, Cataldi R, Cyhlarova E, Dielemann JL, Frisell O, et al. The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimers Dement*. 2023;19(7):2865-73.
- Abdelrahman S, Alghrably M, Lachowicz JI, Emwas A-H, Hauser CA, Jaremko M. "What doesn't kill you makes you stronger": future applications of amyloid aggregates in biomedicine. *Molecules*. 2020;25(22):5245.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. *Alzheimer's Disease International*; 2015. Disponible en: <https://www.alzint.org/wordpress/worldalzheimerreport2015summary.pdf>
- Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):347-60.
- Fierini F. Mixed dementia: Neglected clinical entity or nosographic artifact? *J Neurol Sci*. 2020;410:116662.
- Giebel C. The future of dementia care in an increasingly digital world. *Taylor & Francis*; 2023.
- Schwertner E, Pereira JB, Xu H, Secnik J, Winblad B, Eriksdotter M, et al. Behavioral and psychological symptoms. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(3):1307-18.
- Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol*. 2017;11:364-70.
- Taylor RA, Gilson A, Chi L, Haimovich AD, Crawford A, Brandt C, et al. Dementia risk analysis using temporal event modeling on a large real-world dataset. *Sci Rep*. 2023;13(1):22618.
- Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):366-70.
- Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol*. 2008;64(2):168-76.
- Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boyle P, Bennett DA. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):691-701.
- Yu W, Li Y, Hu J, Wu J, Huang Y. A study on the pathogenesis of vascular cognitive impairment and dementia: The chronic cerebral hypoperfusion hypothesis. *J Clin Med*. 2022;11(16):4742.
- Papadopoulos P, Rosa-Neto P, Rochford J, Hamel E. Pioglitazone improves reversal learning and exerts mixed cerebrovascular effects in a mouse model of Alzheimer's disease with combined amyloid- $\beta$  and cerebrovascular pathology. *PLoS One*. 2013;8(7):e68612.
- Denver P, D'Adamo H, Hu S, Zuo X, Zhu C, Okuma C, et al. A novel model of mixed vascular dementia incorporating hypertension in a rat model of Alzheimer's disease. *Front Physiol*. 2019;10:1269.
- Chin KS. Pathophysiology of dementia. *Aust J Gen Pract*. 2023;52(8):516-21.
- Polanco JC, Li C, Bodea L-G, Martínez-Marmol R, Meunier FA, Götz J. Amyloid- $\beta$  and tau complexity-towards improved biomarkers and targeted therapies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(1):22-39.
- Davies P. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1976;308(8000):1403.
- Mohammad D, Chan P, Bradley J, Lancôt K, Herrmann N. Acetylcholinesterase inhibitors for treating dementia symptoms-a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(9):1009-19.
- Ridge PG. Mitochondria and Alzheimer's disease: the role of mitochondrial genetic variation. *Curr Genet Med Rep*. 2018;6:1-10.
- Yao J, Diaz Brinton R. Targeting mitochondrial bioenergetics for Alzheimer's prevention and treatment. *Curr Pharm Des*. 2011;17(31):3474-9.
- Swerdlow RH, Koppel S, Weidling I, Hayley C, Ji Y, Wilkins HM. Mitochondria, cybrids, aging, and Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;146:259-302.
- Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1403-16.
- Chen G-F, Xu T-H, Yan Y, Zhou Y-R, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sinica*. 2017;38(9):1205-35.
- Penke B, Szcs M, Bogár F. Oligomerization and conformational change turn monomeric  $\beta$ -amyloid and tau proteins toxic: their role in Alzheimer's pathogenesis. *Molecules*. 2020;25(7):1659.
- Solis E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's disease: the link between amyloid- $\beta$  and neurovascular dysfunction. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(4):1179-98.
- Yan S, Qi Z, An Y, Zhang M, Qian T, Lu J. Detecting perfusion deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients by resting-state fMRI. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(4):1099-104.
- Ruitenbergh A, Den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 2005;57(6):789-94.
- Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol*. 2015;272:97-108.
- Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci*. 2017;131(19):2451-68.
- Inoue Y, Shue F, Bu G, Kanekiyo T. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):46.
- Parodi-Rullán R, Sone JY, Fossati S. Endothelial mitochondrial dysfunction in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(4):1019-39.
- Alzheimer's Society. What is dementia? [Internet]. *Alzheimer's Society*; 2023. Disponible en: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia>
- Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2002;203:29-34.
- Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3(1):40-53.
- Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):419-34.
- Poh L, Sim WL, Jo D-G, Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1):1-28.
- Rajeev V, Chai YL, Poh L, Selvaraj S, Fann DY, Jo D-G, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):93.
- Zhang X, Wu B, Nie K, Jia Y, Yu J. Effects of acupuncture on declined cerebral blood flow, impaired mitochondrial respiratory function and oxidative stress in multi-infarct dementia rats. *Neurochem Int*. 2014;65:23-9.
- Goulay R, Mena Romo L, Hol EM, Dijkhuizen RM. From stroke to dementia: a comprehensive review exposing tight interactions between stroke and amyloid- $\beta$  formation. *Transl Stroke Res*. 2020;11(4):601-14.
- Ahmad A, Patel V, Xiao J, Khan MM. The role of neurovascular system in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol*. 2020;57:4373-93.
- Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008;57(2):178-201.
- Yatin SM, Yatin M, Aulick T, Ain KB, Butterfield DA. Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide associated free radicals increase rat embryonic neuronal polyamine uptake and ornithine decarboxylase activity: protective effect of vitamin E. *Neurosci Lett*. 1999;263(1):17-20.
- Varadarajan S, Kanski J, Aksenova M, Lauderback C, Butterfield DA. Different mechanisms of oxidative stress and neurotoxicity for Alzheimer's A $\beta$  (1-42) and A $\beta$  (25-35). *J Am Chem Soc*. 2001;123(24):5625-31.
- Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*. 2004;430(7000):631-9.
- Ezeani M, Omabe M. A new perspective of lysosomal cation channel-dependent homeostasis in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2016;53:1672-8.
- Anandatheerthavarada HK, Biswas G, Robin M-A, Avadhani NG. Mitochondrial targeting and a novel transmembrane arrest of Alzheimer's amyloid precursor protein impairs mitochondrial function in neuronal cells. *J Cell Biol*. 2003;161(1):41-54.
- Gentile MT, Vecchione C, Maffei A, Aretini A, Marino G, Poulet R, et al. Mechanisms of soluble  $\beta$ -amyloid impairment of endothelial function. *J Biol Chem*. 2004;279(46):48135-42.
- Toda N. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):569-78.
- Park L, Anrather J, Zhou P, Frys K, Pitstick R, Younkin S, et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediate the cerebrovascular dysfunction induced by the amyloid  $\beta$  peptide. *J Neurosci*. 2005;25(7):1769-77.
- Katsouri L, Lim YM, Blondrath K, Eleftheriadou I, Lombardero L, Birch AM, et al. PPAR $\gamma$ -coactivator-1 $\alpha$  gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- $\beta$  generation by reducing  $\beta$ -secretase in an Alzheimer's disease model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(43):12292-7.
- Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, Yang J, Xing Y, Tang Y, et al. White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:47.

55. Mitra S, Behbahani H, Eriksdotter M. Innovative therapy for Alzheimer's disease-with focus on biodelivery of NGF. *Front Neurosci.* 2019;13:38.
56. Jang JH, Kim CY, Lim SH, Yang CH, Song KS, Han HS, et al. Neuroprotective effects of *Triticum aestivum* L. against  $\beta$ -Amyloid-induced cell death and memory impairments. *Phytother Res.* 2010;24(1):76-84.
57. Bagheri M, Joghataei M-T, Mohseni S, Roghani M. Genistein ameliorates learning and memory deficits in amyloid  $\beta$  (1-40) rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;95(3):270-6.
58. Tucci P, Mhillaj E, Morgese MG, Colaianna M, Zotti M, Schiavone S, et al. Memantine prevents memory consolidation failure induced by soluble beta amyloid in rats. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:332.
59. Zhi WH, Zeng YY, Lu ZH, Qu WJ, Chen WX, Chen L, et al. Simvastatin exerts anti-amnesic effect in A $\beta$ 25-35-injected mice. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(3):218-26.
60. Soria G, Tudela R, Márquez-Martín A, Camón L, Bataille D, Muñoz-Moreno E, et al. The ins and outs of the BCCAO model for chronic hypoperfusion: a multimodal and longitudinal MRI approach. *PLoS One.* 2013;8(9):e74631.
61. Tuo Qz, Zhang St, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev.* 2022;42(1):259-305.
62. Ciacciarrelli A, Sette G, Giubilei F, Orzi F. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity. *J Clin Neurosci.* 2020;73:8-12.
63. Choi B-R, Lee SR, Han J-S, Woo S-K, Kim KM, Choi D-H, et al. Synergistic memory impairment through the interaction of chronic cerebral hypoperfusion and amyloid toxicity in a rat model. *Stroke.* 2011;42(9):2595-604.
64. Amtul Z. Why therapies for Alzheimer's disease do not work: Do we have consensus over the path to follow? *Ageing Res Rev.* 2016;25:70-84.
65. Amtul Z, Yang J, Lee T-Y, Cechetto DF. Pathological changes in microvascular morphology, density, size and responses following comorbid cerebral injury. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:47.
66. Whitehead S, Cheng G, Hachinski V, Cechetto DF. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and  $\beta$ -amyloid toxicity: II. Effects of triflusal. *Stroke.* 2005;36(8):1782-9.
67. Amtul Z, Whitehead SN, Keeley RJ, Bechberger J, Fisher AL, McDonald RJ, et al. Comorbid rat model of ischemia and  $\beta$ -Amyloid toxicity: striatal and cortical degeneration. *Brain Pathol.* 2015;25(1):24-32.
68. Kim HY, Back DB, Choi B-R, Choi D-H, Kwon KJ. Rodent models of post-stroke dementia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10750.
69. Jing Z, Shi C, Zhu L, Xiang Y, Chen P, Xiong Z, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(8):1249-59.
70. Zhang F, Zhong R-J, Cheng C, Li S, Le W-D. New therapeutics beyond amyloid- $\beta$  and tau for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sinica.* 2021;42(9):1382-9.
71. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol.* 2020;887:173554.
72. Huang Y-Y, Teng T, Giovane CD, Wang R-Z, Suckling J, Shen X-N, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a network meta-analysis. *Age Ageing.* 2023;52(6):afad091.
73. Yan T, Venkat P, Ye X, Chopp M, Zacharek A, Ning R, et al. HUCBC s Increase angiopoietin 1 and induce neurorestorative effects after stroke in T1 DM rats. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(10):935-44.
74. Cui X, Chopp M, Shehadah A, Zacharek A, Kuzmin-Nichols N, Sanberg CD, et al. Therapeutic benefit of treatment of stroke with simvastatin and human umbilical cord blood cells: neurogenesis, synaptic plasticity, and axon growth. *Cell Transplant.* 2012;21(5):845-56.
75. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014;115:157-88.
76. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61(4):479-86.
77. Wilkinson D, Roman G, Salloway S, Hecker J, Boundy K, Kumar D, et al. The long-term efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatr.* 2010;25(3):305-13.
78. Ma X, Sun Z, Liu Y, Jia Y, Zhang B, Zhang J. Resveratrol improves cognition and reduces oxidative stress in rats with vascular dementia. *Neural Regen Res.* 2013;8(22):2050.
79. Li X-M, Zhou M-T, Wang X-M, Ji M-H, Zhou Z-Q, Yang J-J. Resveratrol pretreatment attenuates the isoflurane-induced cognitive impairment through its anti-inflammation and-apoptosis actions in aged mice. *J Mol Neurosci.* 2014;52:286-93.
80. Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, Arellano C, Luo W, Greig NH, et al. TNF- $\alpha$  protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *J Neuroinflamm.* 2012;9(1):1-13.
81. Tweedie D, Sambamurti K, Greig NH. TNF- $\alpha$  inhibition as a treatment strategy for neurodegenerative disorders: new drug candidates and targets. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(4):378-85.
82. Onyango IG, Dennis J, Khan SM. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease and the rationale for bioenergetics based therapies. *Ageing Dis.* 2016;7(2):201.
83. Kabir MT, Uddin MS, Mamun AA, Jeandet P, Aleya L, Mansouri RA, et al. Combination drug therapy for the management of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3272.

## Miopatía inflamatoria de inicio tardío asociada con anticuerpos anti-Ro52 sin afectación pulmonar. Reporte de caso

### Late onset inflammatory myopathy associated with anti-Ro52 antibodies without lung involvement. Case report

Mitzi G. Márquez-Vargas<sup>1\*</sup>, Ángel Escamilla-Ramírez<sup>1</sup>, Gina González-Calderón<sup>1</sup>,  
Juan C. López-Hernández<sup>2</sup>, Javier Galnares-Olalde<sup>2</sup> y Edwin S. Vargas-Cañas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología; <sup>2</sup>Departamento de Enfermedades Neuromusculares. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México

#### Resumen

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunitarias, caracterizadas por debilidad muscular simétrica y, en ocasiones, compromiso sistémico. Presentan signos neurofisiológicos e histológicos de inflamación muscular crónica, así como elevación de enzimas musculares. Los autoanticuerpos específicos son biomarcadores útiles para el diagnóstico. Presentamos el caso de una paciente con miositis de superposición y anticuerpos anti-Ro52 positivos sin actividad sistémica al diagnóstico. Se trata de una mujer de 87 años, con antecedente de carcinoma basocelular en región malar izquierda e hipotiroidismo controlado. Presentó un cuadro progresivo que inició 6 meses previos a la valoración por nuestro servicio, caracterizado por fatiga, debilidad de la musculatura proximal en las cuatro extremidades, asociado a mialgias en la cintura pélvica. En el transcurso de 2 meses mostró dificultad para realizar actividades instrumentadas de la vida diaria. Al quinto mes manifestó disfagia. En la exploración física se documentó debilidad simétrica de predominio proximal, sin alteración de los reflejos de estiramiento muscular ni afectación sensitiva. Los análisis mostraron elevación de creatina fosfoquinasa (2974 U/l). Se realizó panel de anticuerpos, encontrando anti-Ro52 ++++. La PET corporal reveló discreto hipermetabolismo en la musculatura proximal de las cuatro extremidades, sin evidencia de actividad neoplásica. Se hizo biopsia muscular que reportó infiltrado inflamatorio intrafascicular y perivascular, y atrofia de fibras perifasciculares. Inició manejo con pulsos de metilprednisolona, presentando mejoría sintomática. La asociación de anticuerpos anti-Ro52 y dermatomiositis es infrecuente, presentándose hasta en un 26% en síndromes de superposición. Las presentaciones con enfermedad pulmonar intersticial y cáncer son de mal pronóstico.

**Palabras clave:** Miopatías inflamatorias. Miositis de superposición. Anti-Ro52. Neoplasia sistémica. Enfermedad pulmonar intersticial.

#### Abstract

Idiopathic inflammatory myopathies are a heterogeneous group of autoimmune diseases. Clinically they are characterized by symmetric muscle weakness and sometimes systemic involvement. They present neurophysiological and histological signs of chronic muscle inflammation, as well as elevation of muscle enzymes. Specific autoantibodies are useful biomarkers for

#### \*Correspondencia:

Mitzi G. Márquez-Vargas  
E-mail: mmarquezvargas@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 17-07-2024  
Fecha de aceptación: 19-07-2024  
DOI: 10.24875/ANC.M24000029

Disponible en línea: 16-12-2024  
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):171-176  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*diagnosis. We present the case of a patient with overlap myositis and positive anti-Ro52 antibodies without systemic activity at diagnosis. An 87-year-old woman with a history of basal cell carcinoma in the left malar region and hypothyroidism, both under control. Presented a progressive disease which began 6 months prior to the evaluation by our department, characterized by fatigue, weakness of proximal muscles in the four extremities, associated with myalgia in the pelvic girdle. Over the course of 2 months, showed difficulty performing instrumented activities of daily living. At the fifth month, she manifested dysphagia. On physical examination, symmetric weakness was documented, predominantly proximal, without alteration of the muscle stretch reflexes or sensory involvement. Laboratory analysis showed creatine phosphokinase elevation (2974 U/L). A panel of antibodies was made, finding anti-Ro52 +++. Body PET revealed hypometabolism in the proximal muscles of the four extremities, with no evidence of neoplastic activity. A muscle biopsy was performed, observing intrafascicular and perivascular inflammatory infiltrate, atrophy of perifascicular fibers. Management began with methylprednisolone pulses, presenting symptomatic improvement. The association of anti-Ro52 antibodies and dermatomyositis is rare, occurring in up to 26% in overlapping syndromes. Presentation with interstitial lung disease and cancer have a poor prognosis.*

**Keywords:** Inflammatory myopathies. Overlay myositis. Anti-Ro52. Systemic neoplasm. Interstitial lung disease.

## Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunitarias que clínicamente se caracterizan por debilidad muscular simétrica, con gran variedad de manifestaciones sistémicas, respuesta a tratamiento y pronóstico<sup>1,2</sup>. Principalmente los pacientes presentan debilidad muscular simétrica de cintura, lesiones cutáneas y compromiso sistémico, elevación de enzimas musculares y cambios en la electromiografía (reclutamiento temprano y datos de inestabilidad de membrana). La biopsia muscular muestra datos de inflamación muscular crónica. Según las diferentes características clínicas y los hallazgos patológicos, se reconocen cinco tipos principales de miopatías inflamatorias: dermatomiositis (DM), miopatía necrotizante inmunomediada, miositis esporádica por cuerpos de inclusión, miositis de superposición (incluido el síndrome antisintetasa) y polimiositis (PM)<sup>3</sup>. Se estima una incidencia global aproximada de MII de 2.9-34 casos por 100,000 personas-año. La DM, la PM y la miopatía necrotizante inmunomediada son más frecuentes en las mujeres, siendo la miositis por cuerpos de inclusión más frecuente en los hombres. La incidencia aumenta con la edad, mostrando un pico aproximadamente a los 50 años; los casos que se presentan por arriba de esta edad son raros<sup>1</sup>.

En 2019, Mariampillai et al.<sup>2</sup> sugirieron un nuevo sistema de clasificación basado en los autoanticuerpos relacionados con la miositis, catalogándolos en dos grupos: autoanticuerpos específicos de la miositis (AEM) y autoanticuerpos asociados a la miositis (AAM). Los autoanticuerpos específicos en enfermedades reumatológicas autoinmunitarias sistémicas son biomarcadores clínicamente útiles relacionados con una enfermedad en particular. Varios anticuerpos se

consideran marcadores de enfermedad, como es el caso de la PM y la DM, para las que los anticuerpos anti-Jo1 son altamente específicos. Estos anticuerpos pueden ser detectados con años de antelación a las manifestaciones clínicas, y por tanto tienen valor predictivo para el desarrollo de la enfermedad<sup>4</sup>.

La DM es un trastorno crónico heterogéneo, multifactorial, con cambios característicos en la piel y afectación muscular, de los vasos sanguíneos, las articulaciones, el esófago y el pulmón<sup>5,6</sup>. La enfermedad cutánea precede a la miositis de 3 a 6 meses en el 30-50% de los casos. Solo un 10% de las veces los síntomas musculares preceden a la aparición de los síntomas cutáneos<sup>5,7</sup>. La prevalencia de AEM en la DM varía entre el 20-80% de los casos<sup>5</sup>, existiendo una gran variabilidad entre la presentación de DM y anticuerpos relacionados, detectando casos desde DM clínicamente amiopática o hipomiopática (p. ej., MDA-5 + MD7), o con afectación mínima o nula de la piel (p. ej., dermatitis sinusoidal de DM, observada típicamente en NXP2)<sup>5,8</sup>.

Los AAM primordialmente relacionados con DM son anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1 ribonucleoproteína y U1/U2RNP, asociados a un subgrupo del síndrome de superposición PM/DM. La distribución del AEM anti-Ro52 parece ser similar a la de anti-Ro60 y anti-Su/Argonaute 2 (Ago2), y su asociación con un subgrupo de PM/DM. Sin embargo, no suele ser frecuente, presentándose hasta en un 26% en síndromes de superposición, y manifestándose en pacientes adultos < 50 años, con miositis grave, afectación articular y pulmonar, y neoplasias sistémicas<sup>3</sup>.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con DM y anticuerpos anti-Ro52 positivos sin actividad sistémica al diagnóstico.



## Caso clínico

Una mujer de 87 años acudió a consulta, con antecedente de carcinoma basocelular en la región malar izquierda, tratado quirúrgicamente hace 3 años; actualmente libre de enfermedad, y con hipotiroidismo de larga evolución en tratamiento con levotiroxina. Presentaba un cuadro progresivo que inició 6 meses atrás, caracterizado por fatiga y debilidad de la musculatura proximal en las cuatro extremidades, asociado a mialgias en la cintura pélvica, notando dificultad para subir y bajar escaleras. En el transcurso de 2 meses mostró dificultad para realizar las actividades instrumentadas de la vida diaria por incremento de la debilidad. Al quinto mes, manifestó disfagia a líquidos y sólidos.

En la valoración clínica inicial no se encontraron afecciones de otros sistemas. El examen neurológico documentó debilidad simétrica de predominio proximal, con un puntaje en la escala Medical Research Council (MRC) de 42/60, sin alteración de los reflejos de estimulación muscular ni afectación sensitiva. En los análisis de laboratorio destacó la elevación de la creatina fosfoquinasa (2974 U/l), la transaminasa glutámico oxalacética (290.5 U/l), la transaminasa glutámico-pirúvica (98.1 U/l) y la deshidrogenasa láctica (947 U/l). Ante la sospecha de miopatía inflamatoria, se decidió realizar un panel para la detección de anticuerpos séricos por inmunoensayo enzimático (ELISA), el cual reportó anticuerpos anti-SRP + y anti Ro52 +++, orientando a una etiología inmunomediada. Para el abordaje de causas sistémicas se realizó tomografía computarizada simple de tórax, sin encontrar alteraciones (Fig. 1 A). Se realizó tomografía por emisión de positrones, que mostró hipermetabolismo en la región de los músculos proximales de las extremidades superiores (deltoides y pectoral mayor) e inferiores (pectíneo, recto femoral), sin evidencia de actividad neoplásica (Fig. 1 B). Se realizó ecocardiograma transtorácico como parte del tamizaje cardiovascular, el cual descartó manifestaciones cardíacas. Finalmente, se realizó biopsia muscular que reportó compatibles con DM (Fig. 2).

Se concluyó el diagnóstico de dermatomiositis sin manifestaciones dermatológicas, por lo cual se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona (1 g/24 h, cinco dosis en total), con mejoría en el puntaje MRC (52 puntos) y mejoría de la disfagia, volviendo a ingerir alimentos por vía oral. Se decidió continuar manejo con prednisona 1 g/kg al día y seguimiento por la consulta externa para inicio de azatioprina y rehabilitación física.

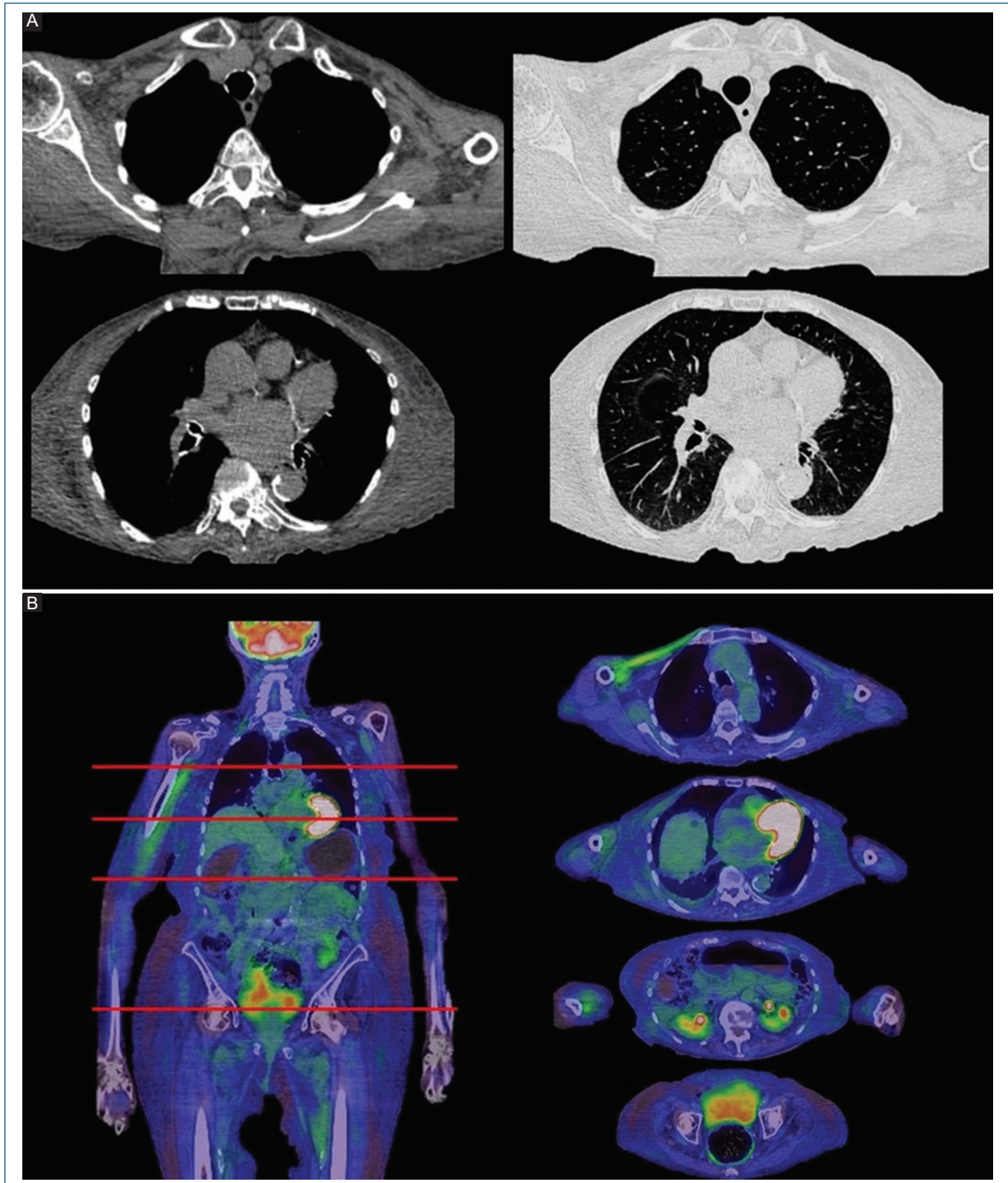
## Discusión

La DM es una miopatía inflamatoria clínicamente heterogénea, de gran complejidad diagnóstica si no se presenta en su forma clásica. En este trabajo reportamos el caso de una paciente con presentación clínica poco habitual, sin neoplasia sistémica.

La prevalencia específica para la DM se ha estimado en 1 a 6 casos por cada 100,000 adultos en EE.UU.; es considerada una enfermedad de gran variabilidad epidemiológica<sup>7,8</sup>. Para evitar errores diagnósticos son necesarios estudios de laboratorio, biopsia muscular y pruebas genéticas. La elevación de la creatina cinasa es el marcador diagnóstico más sensible y de gran utilidad para el seguimiento<sup>1,8</sup>. Parte fundamental del abordaje de pacientes con DM es el cribado de neoplasias asociadas, ya que existe un riesgo de malignidad 2-7 veces mayor en pacientes con miositis con respecto a la población general. El riesgo es particularmente alto en presencia de anticuerpos anti-TIF1 y anti-NXP2, asociados comúnmente a cáncer de pulmón, mama, ovario y, en menor medida, linfoma<sup>9</sup>.

Además de en la miositis, los AAM suelen encontrarse en otras afecciones relacionadas, incluida la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso sistémico. Algunos, como anti-PM-Scl, ribonucleoproteína U1/U2 y Ku se asocian con síndromes de superposición con afectación muscular. Los anticuerpos anti-Ro52 generalmente se clasifican como AAM, detectándose con frecuencia en pacientes con AEM como anti-ARS, proteína 5 asociada a la diferenciación antimelanoma (MDA5) y partículas de reconocimiento anti-señal (SRP). De igual forma, se asocia con frecuencia a pacientes con lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren<sup>2</sup>.

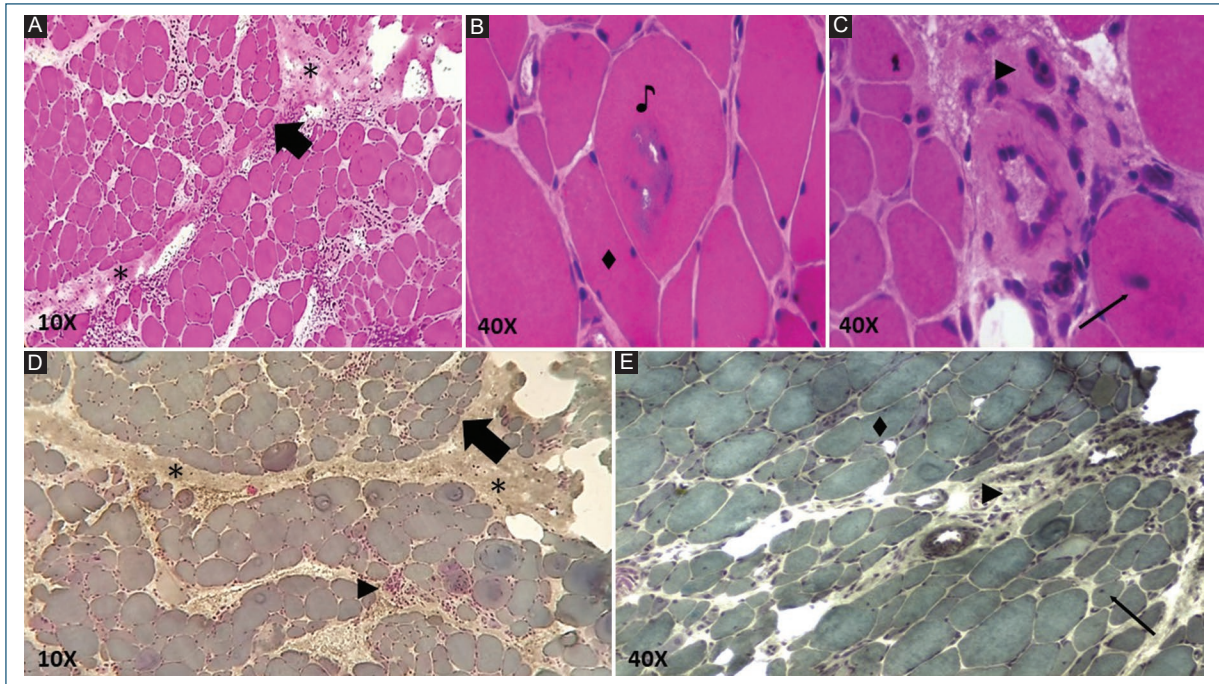
Los anticuerpos anti-SRP se detectaron originalmente en un paciente diagnosticado con PM. Se trata de un complejo de seis proteínas (9, 14, 19, 54, 68 y 72 kDa) y un ARN 7SL, que regulan el reconocimiento y la translocación de proteínas a través del retículo endoplásmico. Los anticuerpos anti-SRP se unen a la subunidad de 54 kDa del SRP. Se encuentran en el 4-6% de los pacientes con MII, inicialmente vinculados solo con PM<sup>3</sup>. Los pacientes positivos para anticuerpos anti-SRP suelen presentar una miopatía grave de inicio agudo o subagudo con niveles altos de creatina fosfoquinasa, y disfagia causada por compromiso esofágico<sup>3</sup>. El anticuerpo anti-Ro52, reconocido como un sistema de autoanticuerpos Ro/SSA (Ro60 y Ro52), es el antígeno nuclear más prevalente identificado en enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso



**Figura 1.** Tomografía computarizada de tórax, corte axial con ventana mediastínica y pulmonar (A), y tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (B). Se observa hipermetabolismo en los músculos deltoides, pectoral mayor, pectíneo y recto femoral.

sistémico, síndromes de superposición y cirrosis biliar primaria, entre otras. El anti-Ro52 se detecta con mayor frecuencia en la miositis y la esclerosis sistémica que el anti-Ro60. En la MII se asocian con frecuencia con

AEM. Yamasaki et al.<sup>10</sup> reportaron que la presencia de anti-Ro52 se asoció con el síndrome de superposición (26%). Los pacientes con MII anti-Ro52 positivo manifestaron con mayor frecuencia miositis grave,



**Figura 2.** Corte transversal del músculo deltoides teñido con hematoxilina-eosina (A a C) y con tricrómico de Gomori modificado (D y E). Se observa un patrón miopático, con arquitectura fascicular conservada. Hay atrofia de las fibras perifasciculares (flecha gruesa), con proliferación de tejido conectivo y células inflamatorias (\*). Las fibras muestran una gran variabilidad de forma y tamaño, con fibras anguladas (♦). Hay algunas fibras con internalización nuclear (flecha fina) e infiltrado perivascular con reacción inflamatoria debida a macrófagos (▶). Se puede observar una fibra muscular gravemente dañada con infiltrado inflamatorio (♯).

afectación articular, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neoplasia sistémica, teniendo mal pronóstico. Satoh et al.<sup>4</sup> reportan que el principal conjunto patológico relacionado con anti-Ro52 es PM/DM.

La biopsia muscular generalmente se considera la herramienta de diagnóstico estándar para la MII. Sin embargo, su utilidad diagnóstica ha ido evolucionando con el desarrollo de las nuevas clasificaciones y herramientas de valoración, sugiriendo siempre la correlación seropatológica para la distinción entre los subtipos de MII<sup>1,5,11</sup>.

El tratamiento es un desafío debido a la rareza y la naturaleza heterogénea de esta enfermedad. La complejidad surge de la variabilidad de presentación y curso de la enfermedad, así como de las características multiorgánicas y sistémicas. No existen pautas integrales por consenso, debido a la falta de evidencia clínica sólida en forma de ensayos clínicos en miositis<sup>1</sup>. Los esteroides son el manejo de primera línea en la mayoría de los pacientes con DM. El tratamiento inmunosupresor con metotrexato o azatioprina en combinación con glucocorticoides es de elección en la terapia de mantenimiento<sup>1-3</sup>.

## Conclusiones

La DM es una enfermedad poco frecuente y que pocas veces se manifiesta sin afección cutánea. La asociación de anticuerpos anti-Ro52 y DM es poco habitual, presentándose hasta en un 26% en síndromes de superposición. Clásicamente, la positividad de anticuerpos anti-SRP y anti-Ro52 se encuentra relacionada con neoplasias y con miopatía necrotizante inmunomediada.

Este caso ilustra la importancia de identificar y caracterizar de forma oportuna los anticuerpos que frecuentemente se asocian a otras enfermedades sistémicas, sin dejar de lado la relevancia de una adecuada exploración física y la traducción clínica que orienta hacia el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

## Contribución de los autores

M.G. Márquez-Vargas: conceptualización, investigación, visualización y escritura del borrador original. A. Escamilla-Ramírez: curación de datos y validación. G. González-Calderón: escritura del borrador

original. J.C. López-Hernández: análisis formal, metodología, administración de proyectos y *software*. J. Galnares-Olalde: supervisión, escritura, revisión y edición. E.S. Vargas-Cañas: conceptualización.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:86.
2. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018;75:1528-37.
3. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018;17:816-28.
4. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52:1-19.
5. Sabouri A, Christopher-Stine L, Kafaie J. Inflammatory myopathies. *Clinicopathologic classification can aid understanding and guide treatment. Pract Neurol*. 2021;21:40-53.e5.
6. Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis — challenges in diagnosis and management. *J Transl Autoimmun*. 2019;2:100018.
7. De Wane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:267-81.
8. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:283-96.
9. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. *Reumatol Clin*. 2009;5:216-22.
10. Yamasaki Y, Satoh M, Mizushima M, Okazaki T, Nagafuchi H, Ooka S, et al. Clinical subsets associated with different anti-aminoacyl transfer RNA synthetase antibodies and their association with coexisting anti-Ro52. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):403-9.
11. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: an update on diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:339-53.

## Estigma de COVID persistente en servicios de salud de las fuerzas armadas mexicanas

### Long-COVID stigma in Mexican armed forces health services

Manuel R. Barojas-Álvarez<sup>1\*</sup>  y Alma R. Martínez-Rosas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Psiquiatría, Hospital Naval de Especialidades, Veracruz, Ver.; <sup>2</sup>Laboratorio de Cognición y Conducta, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México. México

#### Resumen

Compartimos el caso de un oficial de la marina con quejas persistentes centradas en fatiga severa con esfuerzos físicos conjuntos 2 años después de una infección leve por COVID-19. Los antecedentes personales de depresión en 2016 y la ausencia de alteraciones cardíacas hicieron suponer un trastorno psiquiátrico. En la resonancia magnética cerebral se demostró una atrofia bifrontal-temporal y un infarto lacunar derecho. Se realizó una evaluación neuropsicológica en profundidad donde se observó la presencia de graves déficits cognitivos correlacionados con el COVID persistente. Contrariamente a la neblina mental comúnmente autodetectada en las personas con esta condición, el oficial no presentaba advertencia al respecto. El estigma que pesa sobre los profesionales sanitarios debido a la ausencia de anomalías fisiológicas y déficits cognitivos en los pacientes, puede llevar a ignorar un problema grave de salud mental.

**Palabras clave:** COVID persistente. Estigma social. Psiquiatría militar.

#### Abstract

We share the case of a navy officer with persistent complaints focused on severe fatigue with joint physical efforts 2 years after a mild COVID-19 infection. A personal history of depression in 2016 and the absence of cardiac changes led to the assumption of a psychiatric disorder. On the magnetic resonance imaging brain scan, bifrontal-temporal atrophy and a right lacunar infarct were demonstrated. A deep neuropsychological assessment was conducted to observe the presence of severe cognitive deficits correlated with the long-COVID. Contrary to the mental fog commonly detected by people with this condition, the officer did not have any advertisements for this. The stigma on health professionals due to the absence of physical abnormalities and cognitive deficits in patients can lead to ignoring a serious mental health issue.

**Keywords:** Long-COVID. Social stigma. Military psychiatry.

#### \*Correspondencia:

Manuel R. Barojas-Álvarez

E-mail: manuelricardobarojasalvarez@gmail.com

Fecha de recepción: 20-05-2025

Fecha de aceptación: 13-06-2024

DOI: 10.24875/ANC.M24000016

Disponible en línea: 16-12-2024

Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):177-180

[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

## Introducción

“COVID persistente” es el nombre de los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, que se prolongan durante más de 12 semanas y no son explicados por un diagnóstico alternativo<sup>1</sup>.

El COVID persistente cambia con el tiempo y afecta a todos los sistemas del cuerpo<sup>1</sup>. La literatura confirma la afectación grave de múltiples dominios neurocognitivos en personas meses después de que se presenta el COVID-19<sup>2</sup>. Hay personas que se quejan de estos déficits neurocognitivos y otras con anosognosia (a, sin; noso, enfermedad; y gnosis, conocimiento). Se propone la anosognosia como un biomarcador neurológico de la neuroinvasividad de SARS-CoV-2<sup>3</sup>. Existe la posibilidad de que los profesionales sanitarios ignoren o estigmaticen a los individuos afectados de síntomas cognitivos y molestias somáticas crónicas, aun cuando no muestran anomalías físicas ni tienen antecedentes de problemas de salud mental<sup>4</sup>. En el contexto de la cultura militar, el paciente psiquiátrico puede estar sujeto a un estigma aun mayor.

## Presentación del caso

El teniente M. es un hombre de 47 años con una carrera de 22 años como oficial de la marina. Se describió a sí mismo como una persona aprensiva que tiende a preocuparse por casi todas las cosas. Padeció un episodio depresivo en 2016 que remitió con fluoxetina de 20 mg. El paciente no presenta antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol, problemas sistémicos ni cardiovasculares. Tampoco hay antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas.

En agosto de 2020, pasó el COVID-19 con síntomas respiratorios leves que se resolvieron en unos pocos días con tratamiento sintomático. No obstante, una sensación de falta de aliento persistió. La tomografía computarizada torácica que se practicó, la espirometría, el ecocardiograma y los paneles hormonales e inflamatorios resultaron sin anormalidad. En 2022, a pesar de una rehabilitación durante 2 años, actividades rutinarias como caminar distancias cortas o realizar algunas flexiones desencadenaron una “sensación de ahogo”. Una sensación de fatiga crónica, la ansiedad flotante, la incomodidad gástrica y una parestesia periférica, enseguida se convirtieron en nuevos problemas. Como el paciente tenía antecedentes de enfermedad mental y certificados de incapacidad para misiones militares, se pensó en la posibilidad de que presentara

un trastorno facticio. Como los síntomas del oficial no se tomaron en serio, esto le generó un cuadro de frustración.

Se advirtió una facies de tristeza y un estado de ánimo bajo en la consulta psiquiátrica. El paciente trasladó sentimientos de impotencia, frustración y aprensión sobre su futuro. Mencionó que este sentimiento no era el mismo que cuando padeció depresión en 2016. Las puntuaciones de ansiedad y depresión no eran altas y no parecían explicar adecuadamente su acuciante situación actual. Refirió no tener problemas cognitivos.

Posteriormente, los síntomas físicos y emocionales mejoraron después de 1 mes con duloxetine de 30 mg y etoricoxib de 95 mg. Sin embargo, el teniente M. falló en 4 ocasiones la prueba de recuerdo diferido (Test Cognitivo de Montreal) obteniendo un total de 26 puntos<sup>5</sup>. El paciente solo logró completar 4 de un total de 6 series motoras por su cuenta (Batería de Valoración de los Lóbulos Frontales; 17 puntos)<sup>6</sup>. A pesar de la presencia de algunos fallos menores en las pruebas cognitivas, estos se consideraron inusuales en un oficial en servicio activo, lo cual nos llevó a investigar más a fondo.

Una experta neuropsicóloga sometió al paciente a una batería de pruebas neuropsicológicas<sup>7</sup> que confirmaron la falta de advertencia de déficits graves de memoria verbal y visuoespacial. El paciente no informó de algún problema cognitivo ni de memoria por alteraciones de la metacognición y metamemoria.

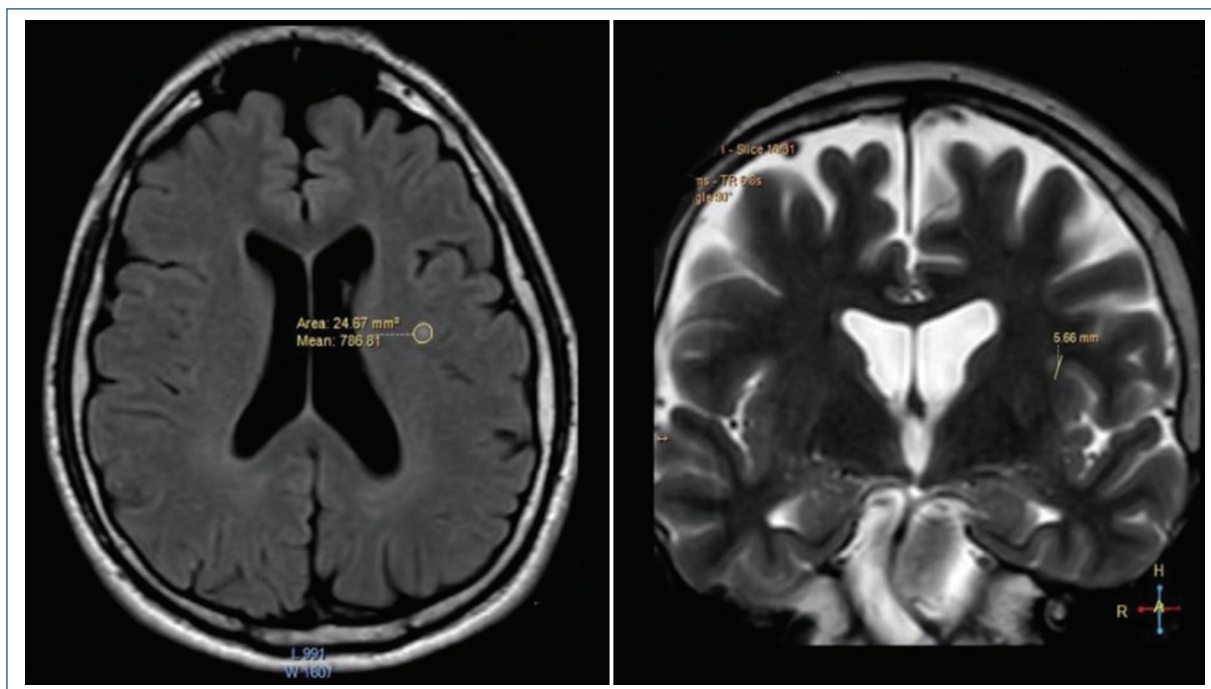
Se observó un infarto lacunar izquierdo aislado y datos de atrofia frontoparietal leve en la imagen por resonancia magnética (IRM) encefálica (Fig. 1).

## Discusión

Los antecedentes de enfermedad mental fueron un factor que condujo a que las quejas del oficial no se tomaran en serio y a que este fuese estigmatizado como paciente psiquiátrico.

A pesar de la posibilidad de que el COVID-19 pudiera agravar sus anteriores problemas de salud mental, en la actualidad, su estado emocional es distinto de su previo episodio depresivo de 2016. El teniente M. se queja de frustración y nerviosismo derivados del estigma que ha tenido que soportar. Sus niveles de estrés y desesperación explican adecuadamente su estado actual.

Se debe mencionar que el teniente M. no presenta las características más habituales del COVID persistente tales como antecedentes de infección grave, signos de disautonomía ni hipotensión ortostática. No



**Figura 1.** Izquierda: vista axial de las IRM ponderadas en recuperación de inversión atenuada por fluido con un infarto lacunar izquierdo aislado. Derecha: vista coronal de las IRM ponderadas en T2 con datos de atrofia bilateral frontoparietal. IMR: imágenes por resonancia magnética.

obstante, según las guías estándar de práctica clínica, el COVID persistente puede manifestarse incluso después de una infección asintomática y prolongarse por espacio meses presentando solo síntomas cognitivos<sup>8</sup>. En este sentido, pensamos que la historia clínica del paciente sugiere que la infección leve por COVID-19 fue el catalizador de su estado actual.

Nuestro objetivo es aportar información sobre la exclusión de otras etiologías tales como demencia vascular (DV), enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia frontotemporal (DFT) con base en nuestro abordaje sindrómico que implica un deterioro cognitivo temprano con cambios graduales en las áreas frontal y parietal.

Aunque el infarto lacunar fue uno de los principales hallazgos de nuestro caso, no había factores de riesgo cardiovascular que apoyaran dicho diagnóstico

No obstante, las alteraciones cognitivas del paciente sí son posibles en la EA, la DV y la DFT. En cualquier caso, los antecedentes familiares eran negativos para trastornos neurodegenerativos. Además, sus fallos de memoria son tanto verbales como visuoespaciales y no asociados a la memoria episódica anterógrada, lo cual es indicativo de la integridad de ambas áreas hipocampales (algo que también confirmaron las IRM). Es raro que la enfermedad de Alzheimer no afecte las áreas mencionadas<sup>9</sup>.

Las características de la lesión de nuestro paciente fueron un infarto lacunar derecho aislado y atrofia frontotemporal bilateral leve. Estos últimos hallazgos difieren de la atrofia temporal que suele observarse en pacientes con EA<sup>9</sup>.

El paciente presentaba alteraciones en la memoria asociativa y visual y ausencia de señales de alerta de enfermedad. En la DFT suelen observarse características clínicas tales como apatía, pérdida de empatía, desinhibición, hiperoralidad y estereotipos, además de anomalías ejecutivas o del lenguaje. En la DFT, los estudios de imagen suelen mostrar asimetría interhemisférica, acompañada de evidencias claras de atrofia grave<sup>9</sup>. Estos últimos hallazgos son distintos de los de nuestros pacientes.

Otra cuestión es que los individuos con COVID persistente suelen referir algo parecido a una “neblina cerebral”, un signo de disfunción cognitiva, como la molestia principal<sup>8</sup>. En cualquier caso, el teniente M. solicitó asistencia médica por otras cuestiones. Aunque presentaba déficits cognitivos, esto se pudo comprobar tras advertir las alteraciones cerebrales de este.

Pasar por alto este deterioro cognitivo en el teniente M. podría ponerlo en riesgo en el servicio militar. Esta ausencia de señales de alerta de enfermedad (anosognosia)

se ha planteado como un posible biomarcador neurológico de la neuroinvasividad del SARS-CoV-2<sup>10</sup>.

Quizás la anosognosia pueda explicarse por las alteraciones frontoparietales del paciente, una patología que viene provocada por cambios tanto en el lóbulo parietal inferior derecho como en las áreas corticales implicadas en la red neuronal por defecto (centros de auto-monitorización)<sup>11</sup>.

No obstante, se requieren valoraciones más profundas mediante imágenes funcionales para los hallazgos de las IRM en este paciente, ya que en la literatura se han descrito cambios cerebrales parecidos secundarios al COVID persistente<sup>10</sup>.

Tras reunir toda esta información sobre este oficial, pensamos que podría ser apto para el retiro del servicio militar debido a discapacidad<sup>12</sup>.

## Conclusiones

Los problemas de salud mental del personal militar con COVID-19 persistente pueden llevar a la estigmatización y a tener una autopercepción negativa, lo cual podría confundirse con una escalada de los antecedentes de salud mental. Incluso en ausencia de otras complicaciones, se debe tener en cuenta que la afectación cognitiva puede pasar desapercibida y que la anosognosia podría ser una forma disfrazada de presentación. Se aconseja llevar a cabo una valoración cognitiva de los individuos con antecedentes de COVID-19 por las razones citadas. Esta acción preventiva también puede tener un efecto beneficioso en las instituciones.

## Agradecimientos

A.A. Estrada-Galindo, MD y D. Santeliz-Fuentes j, MD del Hospital Naval de Especialidades, Veracruz, México, por su contribución al análisis de las imágenes radiológicas y el caso.

## Contribución de los autores

M.R. Barojas-Álvarez redactó este manuscrito y A.R. Martínez-Rosas contribuyó tanto al análisis de los resultados neuropsicológicos como a la redacción del citado manuscrito.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Common Symptoms of Ongoing Symptomatic COVID-19 and Post-COVID-19 Syndrome. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-term Effects of COVID-19. Guidance. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/common-symptoms-of-ongoing-symptomatic-covid-19-and-post-covid-19-syndrome> [Último acceso 20 de diciembre de 2020].
2. Ferrando SJ, Dornbush R, Lynch S, Shahar S, Klepac L, Karmen CL, et al. Neuropsychological, medical, and psychiatric findings after recovery from acute COVID-19: a cross-sectional study. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2022;63:474-84.
3. Voruz P, Cionca A, de Alcántara IJ, Nuber-Champier A, Allali G, Benzakour L, et al. Functional connectivity underlying cognitive and psychiatric symptoms in post-COVID-19 syndrome: is anosognosia a key determinant? *Brain Commun*. 2022;4:fcac057.
4. Ballering A, Olde Hartman T, Rosmalen J. Long COVID-19, persistent somatic symptoms and social stigmatisation. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75:603-4.
5. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [la corrección publicada aparece en *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:1991]. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-9.
6. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621-6.
7. Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *J Int Neuropsychol Soc*. 1999;5:413-33.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. 2020 Diciembre de 2020 [citado el 25 de enero de 2024]: [aproximadamente 1 p.]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
9. Loi SM, Cations M, Velakoulis D. Young-onset dementia diagnosis, management and care: a narrative review. *Med J Aust*. 2023;6:218(4):182-189.
10. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604:697-707.
11. Ricardo BA, Mariana LI, AI SO, Manuel CC, Jesus RB. Anton syndrome after subarachnoid hemorrhage and delayed cerebral ischemia: a case report. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2021;2:100023.
12. Kamarck KN. Military Retirement: Background and Recent Developments. Congressional Research Service. [Último acceso el 28 de julio de 2022]. Disponible en: <https://sgp.fas.org/crs/misc/RL34751.pdf>



# Tratamiento con cannabinoides para la demencia rápidamente progresiva

## Cannabinoid treatment for rapidly progressive dementia

Mareli Vázquez-Barreto<sup>1</sup>, Julián Celedón-Suárez<sup>2</sup>, Héctor M. Tapia-Hernández<sup>1</sup> y Ulises Coffeen<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; <sup>2</sup>Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI; <sup>3</sup>División de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

### Resumen

La demencia rápidamente progresiva (DRP) es un trastorno de deterioro cognitivo que avanza rápidamente y conduce a demencia en menos de 2 años. En la actualidad no existe un tratamiento estándar para la DRP; sin embargo, se ha propuesto el uso de la medicina cannábica para el tratamiento de la demencia en general. Mujer de 45 años con diagnóstico actual de demencia rápidamente progresiva, epilepsia y secuelas de evento vascular cerebral. Posterior a la valoración, se inicia tratamiento paliativo con modificaciones en la dieta más uso de derivados cannabinoides, principalmente cannabidiol (CBD), con dosis inicial de 20 mg/día, más dosis de rescate en caso de crisis epilépticas. Durante el inicio del tratamiento y en los meses posteriores se presentó mejoría del estado de la paciente, con atenuación de la somnolencia y limitación de las crisis epilépticas, además de mostrar mejoría clínica en la escala ESAS en áreas como estreñimiento, insomnio, apetito, dolor, convulsiones y reflejo de Moro. También se logró una disminución de las dosis de levetiracetam (40%) y de valproato (50%). En estudios tanto básicos como clínicos se ha demostrado una eficacia en la reducción de la neurotoxicidad y la neuroinflamación, y efectos anticonvulsivos, de los derivados cannabinoides, principalmente del CBD, por lo que su uso en conjunto con las terapias convencionales podría reducir el daño de manera temprana en pacientes con condiciones neurodegenerativas y limitar el avance de la enfermedad, proporcionando así una mejor calidad de vida.

**Palabras clave:** Demencia rápidamente progresiva. CBD. THC. Cannabinoides.

### Abstract

Rapidly progressive dementia (RPD) is a cognitive impairment disorder that progresses rapidly, leading to dementia in less than 2 years. Currently, there is no standard treatment for RPD. However, the use of cannabis medicine has been proposed for the treatment of dementia in general. A 45-year-old woman with a current diagnosis of rapidly progressive dementia, epilepsy sequelae of cerebral vascular event. After the assessment, palliative treatment is initiated with dietary modifications plus the use of cannabinoid derivatives, mainly cannabidiol (CBD), with an initial dose of 20 mg per day, plus rescue doses in case of epileptic seizures. During the beginning of treatment and in the subsequent months, there was an improvement in the patient's condition, with attenuation of drowsiness and limitation of epileptic seizures, in addition to showing clinical improvement according to the ESAS scale in areas such as constipation, insomnia, appetite, pain, convulsions, and Moro reflex. Moreover, a reduction in the dose of levetiracetam (40%) and valproate (50%) was achieved. Both basic and clinical

#### \*Correspondencia:

Ulises Coffeen  
E-mail: coffeen@imp.edu.mx

Fecha de recepción: 20-05-2024  
Fecha de aceptación: 13-06-2024  
DOI: 10.24875/ANC.M24000030

Disponible en línea: 16-12-2024  
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):181-186  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*studies have demonstrated efficacy in reducing neurotoxicity, neuroinflammation, and anticonvulsant effects of cannabinoid derivatives, mainly CBD, so its use in conjunction with conventional therapies could reduce damage early in patients with neurodegenerative conditions and limit the progression of the disease, thus providing a better quality of life.*

**Keywords:** Rapidly progressive dementia. CBD. THC. Cannabinoids.

## Introducción

La demencia rápidamente progresiva (DRP) es un trastorno de deterioro cognitivo que avanza aceleradamente y conduce a demencia en menos de 2 años, pero ciertas enfermedades, como la encefalitis o encefalopatías metabólicas, pueden causar una evolución rápida incluso en semanas<sup>1</sup>.

La prevalencia y la incidencia de la DRP son difíciles de determinar por la variabilidad, el tipo de centro evaluador y las características demográficas de la población<sup>1</sup>. De acuerdo con una revisión reciente, los pacientes que cumplen todos los criterios para DRP son raros y solo representan aproximadamente el 3-4% de los casos de demencia en la práctica clínica<sup>2</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado en China, con 149 pacientes, se encontró que las principales causas de DRP fueron enfermedades infecciosas (26.2%), neurodegenerativas (20.8%) y tóxicas/metabólicas (16.8%)<sup>3</sup>. En este sentido, se recomienda utilizar el acrónimo VITAMINS<sup>2,4</sup> (vascular, infeccioso, tóxico, metabólico-alcohólico, autoinmunitaria, metástasis, iatrogénica, neurodegenerativa, sistémicas/endocrinas) para abordar la DRP, ya que proporciona una guía para identificar etiologías potencialmente reversibles con tratamiento temprano. En la era de la COVID-19, el diagnóstico y el tratamiento precisos de la DRP son desafiantes; sin embargo, la encefalitis por SARS-CoV-2 se ha asociado frecuentemente como el primer diagnóstico en pacientes con DRP, lo que puede llevar a errores en el diagnóstico de otras causas<sup>5,6</sup>.

Actualmente no se cuenta con criterios exclusivos para el diagnóstico de DRP, pero se han ajustado otros con el tiempo de evolución menor de 2 años. Los criterios de la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5) ajustados al tiempo menor de 2 años pueden ayudar al diagnóstico<sup>7</sup>. Otra herramienta que se ha usado como apoyo en el diagnóstico de las DRP es la clasificación clínica de demencia (CDR), que proporciona una puntuación compuesta que refleja el grado de deterioro cognitivo en ocho dominios (memoria, orientación, juicio, resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar, pasatiempos y cuidado personal), con altas confiabilidad, validez y reproducibilidad entre evaluadores,

cuya puntuación va de normalidad cognitiva (CDR 0) a deterioro moderado (CDR 2) y grave (CDR 3) dentro de un periodo de 2 años<sup>2</sup>.

En la actualidad no existe ningún tratamiento estándar para la DRP; sin embargo, se ha propuesto el uso de la medicina cannábica para el tratamiento de la demencia en general<sup>8</sup>. En este sentido, el descubrimiento del sistema endocannabinoide a principios de la década de 1990 reveló los mecanismos neuronales que subyacen al uso de los cannabinoides<sup>9-11</sup>, dando paso a la descripción de múltiples moléculas tanto endógenas como exógenas. Una de ellas es el cannabidiol (CBD), proveniente de la planta del cannabis. El CBD actúa como agonista de los receptores CB1, CB2, TRPV1, TRPV2, TRPA1, 5Ht1 $\alpha$  y receptores de glicina. Por otro lado, es un antagonista de los canales de melastatina tipo 8 TRP, de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo T y del receptor acoplado a proteínas GPR55. Con ello, el CBD ejerce un control dinámico sobre el calcio intracelular que depende de la excitabilidad celular<sup>11-13</sup>.

Los receptores CB1 disminuyen la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores, modulando la apertura de los canales de potasio y bloqueando los canales de calcio<sup>11</sup>. En condiciones fisiológicas de Ca<sup>2+</sup>, el CBD aumenta ligeramente el Ca<sup>2+</sup> intracelular, mientras que en condiciones de alta excitabilidad lo reduce, teniendo un mecanismo de acción complejo para la prevención o la atenuación de la excitabilidad neuronal y la limitación de las convulsiones<sup>12-14</sup>.

Los receptores CB2 tienen un papel más complejo, ya que pueden tener efectos antiinflamatorios, analgésicos, inmunomoduladores y neuroprotectores. Así es como el CBD podría actuar sobre diferentes mecanismos para prevenir o reducir las crisis epilépticas, como por ejemplo aumentar los niveles de anandamida (cannabinoide endógeno con efecto anticonvulsivo), inhibir la actividad del transportador ENT (transportador de nucleósidos de equilibrio) que interviene en la liberación de glutamato, o bloquear el receptor GPR55 que está implicado en la excitabilidad neuronal<sup>14,15</sup>.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado un potencial terapéutico de los cannabinoides en la prevención o en el tratamiento de enfermedades

neurodegenerativas<sup>8,15,16-19</sup>. Por ejemplo, se ha propuesto al CBD como un inhibidor potente del glutamato, y al  $\Delta 9$  tetrahidrocannabinol (THC) como un antiinflamatorio cerebral<sup>17</sup>. Los estudios *in vitro* han mostrado una actividad de agregación anti-A $\beta$ , la inhibición de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y, a dosis bajas, la promoción de neurogénesis en el cerebro, especialmente en el hipocampo<sup>18</sup>. Por lo anterior, cobra sentido el posible uso de la medicina cannábica para el tratamiento de la DRP.

## Caso clínico

Mujer de 45 años con diagnóstico actual de DRP, epilepsia y secuelas de evento vascular cerebral. Antecedentes de importancia: línea materna con cáncer de tiroides y de tubo digestivo. Antecedentes personales patológicos: síndrome de resistencia a la insulina de 2 años de evolución en tratamiento con metformina 850 mg c/24 h, hipertensión arterial sistémica de 4 años de evolución en tratamiento con losartán 50 mg c/12 h, parálisis facial izquierda hace 10 años y SARS-CoV-2 en mayo de 2020 manifestado por anosmia, estreñimiento y fiebre. Posterior a la resolución de este último cuadro presenta exacerbación de fallos en la memoria progresivos en el trabajo, de tipo amnésico, progresando en agosto con alteraciones neurológicas episódicas como desorientación en tiempo y lugar, junto con habla incoherente, incrementándose en noviembre con discalculia, alteraciones en la atención y la memoria episódica, y en diciembre presentó alteraciones de la memoria procedimental acompañadas de desinhibición e hipersexualidad. Para enero de 2021 se agregan alteraciones del pensamiento tipo desorganizado y perseverante acompañado de labilidad emocional y comportamiento infantil. Se realiza valoración con la escala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)<sup>20</sup> y obtiene 7 puntos de 30 (lo único preservado fueron la identificación y la orientación). En el test de Luria<sup>21</sup> presenta fallas disejecutivas y pérdida visuoespacial, de memoria y de atención. En los estudios de neuroimagen, la resonancia magnética (RM) cerebral reporta hiperintensidad mesial temporal bilateral con atrofia de ambos hipocampos y lesiones nodulares en la sustancia blanca supratentorial sugestivas de daño microangiopático. Derivado de lo anterior, en abril de 2021 se determina el diagnóstico de DRP. Posterior al diagnóstico presenta deterioro grave con evento vascular cerebral de tipo isquémico transitorio, con secuelas de epilepsia, la cual progresó de 2021 a 2022 a pesar del tratamiento anticomicial, hasta

llegar al estatus epiléptico. El electroencefalograma (2022) muestra patrón asimétrico, asincrónico, con actividad de base lenta theta, con brotes de ondas lentas polimorfas generalizadas y actividad entremezclada de tipo polipuntas. Es dada de alta por máximo beneficio del Instituto Mexicano del Seguro Social para continuar con tratamiento de mantenimiento en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, por lo que los familiares solicitan interconsulta domiciliar de medicina paliativa.

Durante la primera visita del médico paliativista se encuentra la paciente con deterioro cognitivo grave, afasia, movimiento anormal del cuerpo con reflejo de Moro continuo y facies álgida. Los familiares refieren que durante el día tiene crisis de ausencia de hasta 3 h sin respuesta a ningún tipo de estímulo, y crisis tónico-clónicas de tipo estatus epiléptico con duración de hasta 80 min, además de insomnio, llanto fácil y no codificación de saciedad. Al momento del diagnóstico se encuentra con tratamiento a base de levetiracetam 1.5 g c/12 h, valproato 400 mg c/8 h, risperidona 2 mg c/24 h, metformina 850 mg c/24 h, losartán 50 mg c/12 h y picosulfato de sodio 17 g c/12 h. La RM cerebral (06-04-23) muestra atrofia cortical frontal y temporal. El electroencefalograma de 2022 y 2023 con leve disfunción cortical generalizada, escaso paroxismo de ondas agudas de predominio centrot temporal derecho y con tendencia a la generalización escasa, así como ondas trifásicas periódicas de predominio frontocentral. Las pruebas neuropsicológicas (MoCA y Luria) demuestran disfunción grave frontal y temporal, con errores ejecutivos, de memoria y atencionales.

Posterior a la valoración se inicia tratamiento paliativo con modificaciones en la dieta hacia un plan de alimentación cetogénica mediterránea más uso de derivados cannabinoides, principalmente CBD en formulación magistral en aceite de triglicéridos de cadena media de la marca Botican, con dosis inicial de 20 mg al día, la cual podía variar, ya que se indicó una dosis basal con horario más dosis de rescate en caso de crisis epilépticas. Para la valoración del efecto del tratamiento cannabinoide y la titulación de la dosis se llevó a cabo un control de los síntomas mediante la escala ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*), la cual se registraba cada semana o en caso de exacerbación de los síntomas de manera indirecta con valoración por personal de enfermería (Tabla 1), y además se llevó un registro del número de crisis epilépticas al día, la duración y el tipo, para poder realizar un control de los rescates administrados al día y un ajuste de dosis en caso de ser necesario.

**Tabla 1.** Puntaje de síntomas (0 al 10) en la escala ESAS. Se observa una disminución de los síntomas negativos y un aumento en el apetito y el bienestar

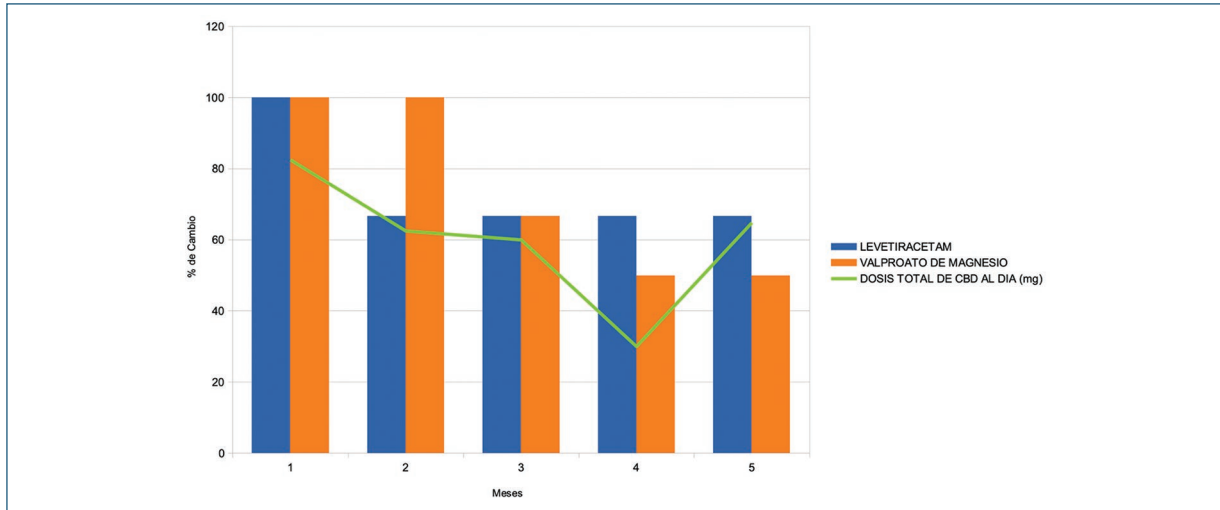
Mes	Dolor	Cansancio	Náusea	Ansiedad	Depresión	Somnolencia	Apetito (10 [sin] a 0 [mucho])	Bienestar (10 a 0)	Falta de aire	Insomnio	Estreñimiento	Convulsiones	Movimiento anormal de brazos y abdomen
1	9	10	0	5	0	0	10	4	8	10	9	10	10
2	5	5	0	0	0	0	4	3	0	5	10	5	3
3	7	6	0	5	0	7	0	7	7	10	0	2	2
4	5	5	0	5	0	4	0	7	4	9	0	0	0
5	0	0	0	3	0	0	0	8	2	0	0	0	0

Durante el inicio del tratamiento y en los meses posteriores se presentó mejoría del estado de la paciente, disminuyendo la intensidad del reflejo de Moro, así como la duración y la frecuencia de los episodios de ausencia y de las convulsiones tónico-clónicas. Sin embargo, presentó somnolencia intensa, la cual incluso le limitaba la ingesta de alimentos por vía oral, por lo que se decidió disminuir las dosis de antiepilépticos a la par que se incrementaba la dosis de CBD, obteniendo resultados positivos con atenuación de la somnolencia y limitación de las crisis epilépticas, además de mostrar mejoría clínica en la escala ESAS en áreas como estreñimiento, insomnio, apetito, dolor, convulsiones y reflejo de Moro (Tabla 1). Durante el tiempo de tratamiento reportado la paciente presentó infección de vías respiratorias altas, lo cual ocasionó descontrol de la epilepsia, pero la duración de las convulsiones tónico-clónicas fue menor, reportándose eventos de menos de 30 segundos. Además, se logró una disminución de la dosis de levetiracetam (aproximadamente un 40%) y de valproato (aproximadamente un 50%) (Fig. 1).

### Discusión

La DRP requiere un enfoque integral y una estrategia de tratamiento adecuado, pues tiene repercusiones neurológicas importantes<sup>2</sup>. Por ello se hace relevante la búsqueda de tratamientos alternativos para mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, usar la medicina cannábica para tratar diferentes condiciones neurológicas ha tenido resultados prometedores. Esto en parte es debido al complejo mecanismo de acción de las sustancias derivadas de la planta de cannabis (CBD y THC) a nivel sináptico. Además de los descritos anteriormente, inducen la inhibición de la liberación de glutamato con la consecuente limitación de la apoptosis neuronal, así como una disminución de la neuroinflamación mediante la activación del receptor CB1, que genera vasodilatación mejorando el flujo sanguíneo cerebral a través de la inhibición de los receptores de Ca<sup>+</sup> tipo L y disminuyendo la formación de especies reactivas de oxígeno y de factor de necrosis tumoral alfa, así como la generación de hipotermia<sup>9,10,22</sup>.

En la paciente hubo una disminución de la actividad epiléptica y de los movimientos anormales secundarios a la enfermedad. Esta mejoría se puede relacionar con el pleiotropismo de las moléculas cannabinoides, que genera actividad celular en los receptores CB2, 5-HT1A y el receptor nuclear PPAR-γ, produciendo protección cerebral. Además, genera una regulación de la actividad inmunitaria de la microglía y de los astrocitos a



**Figura 1.** Cambio de las dosis de levetiracetam y valproato en un periodo de 5 meses tras la coadministración de cannabidiol (CBD). La gráfica muestra una disminución de la dosis de levetiracetam de aproximadamente el 40% y de valproato de aproximadamente el 50%.

través de los receptores CB2. También puede inducir remodelación axonal, neurogénesis, angiogénesis, oligodendrogénesis y remielinización a través de la activación selectiva mediante CBD del receptor PPAR- $\gamma$ , y control de la apoptosis celular por inhibición del glutamato y aumento de la secreción serotoninérgica con disminución de la recaptación de serotonina<sup>10,12,16</sup>.

Abate et al.<sup>23</sup> consideran que el uso recreativo de cannabis debe limitarse y advertir a los consumidores sobre el daño que puede producir el uso constante sobre la neurotransmisión y los sistemas cardiovascular y digestivo. En el caso presentado, la paciente se refirió hipertensa, por lo que el ajuste de dosis se realizó con monitoreo de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, ya que los efectos secundarios del CBD son hipotensión y bradicardia. Aunque no se presentaron, la literatura refiere que el THC puede elevar las cifras tensionales y ocasionar un descontrol hipertensivo<sup>17</sup>. Estos efectos pueden venir dados por la interacción directa de la anandamida o el CBD con los receptores  $\alpha$ -1 neuronales, los cuales producen una lenta despolarización relacionada con los canales de K<sup>+</sup>, así como la activación de c-fos en neuronas hipotalámicas activando el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal<sup>9</sup>.

## Conclusiones

En estudios tanto básicos como clínicos se ha demostrado una eficacia en la reducción de la neurotoxicidad y la neuroinflamación, así como efectos anticonvulsivos, de

los derivados cannabinoides, principalmente el CBD y el THC, por lo que el uso oportuno de estas moléculas en conjunto con las terapias convencionales podría reducir el daño de manera temprana en pacientes con condiciones neurodegenerativas, y limitar el avance de la enfermedad, proporcionando así una mejor calidad de vida.

## Agradecimientos

A la familia de la paciente por su apoyo y consentimiento.

## Contribuciones de los autores

M. Vázquez-Barreto: conceptualización, escritura del borrador original y metodología. U. Coffeen: supervisión, análisis formal, escritura, revisión y edición final del manuscrito. J. Celedón-Suárez y H.M. Tapia-Hernández: investigación y escritura del borrador original. Todos los autores aprobaron la versión final sometida a evaluación.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias — aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(6):363–76.
- Day GS. Rapidly progressive dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):901–36.
- Liu X, Sun Y, Zhang X, Liu P, Zhang K, Yu L, et al. Prevalence and outcomes of rapidly progressive dementia: A retrospective cohort study in a neurologic unit in China. *BMC Geriatr*. 2023;23(1).
- Guevara Valmaña OI, Venzor Castellano JP, Martínez Jiménez A. Demencia rápidamente progresiva, sobre el reporte de un caso de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Fac Med*. 2020;63.
- Tayyebi G, Malakouti SK, Shariati B, Kamalzadeh L. Covid-19-associated encephalitis or Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Neurodegener Dis Manag*. 2021;12(1):29–34.
- Dubey S, Das S, Ghosh R, Dubey MJ, Chakraborty AP, Roy D, et al. The effects of SARS-CoV-2 infection on the cognitive functioning of patients with pre-existing dementia. *J Alzheimers Dis Rep*. 2023;7(1):119–28.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®. 5ta ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2014.
- Peprah K, McCormack S. Medical cannabis for the treatment of dementia: A review of clinical effectiveness and guidelines. [Internet]. Ottawa: CADTH; 2019 [acceso: 20 de enero 2024]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546328/pdf/Bookshelf\\_NBK546328.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546328/pdf/Bookshelf_NBK546328.pdf)
- López-Moreno JA, González-Cuevas G, Moreno G, Navarro M. The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. *Addict Biol*. 2008;13(2):160–87.
- Shohami E, Cohen-Yeshurun A, Magid L, Algali M, Mechoulam R. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1402–10.
- Mechoulam R, Shohami E. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Mol Neurobiol*. 2007;36(1):68–74.
- Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019;16(1):9–29.
- Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: A pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022;20(1).
- Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747–68.
- Biegon A. Cannabinoids as neuroprotective agents in traumatic brain injury. *Curr Pharm Des*. 2004;10(18):2177–83.
- Rajah G, Kolb B, Saber H, Fadel H. The endocannabinoid system and stroke: A focused review. *Brain Circ*. 2019;5(1):1.
- Scharf EL, Ebbert JO. Endocannabinoids and stroke prevention: Review of clinical studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(1):6–11.
- Fernández-Ruiz J, Moro MA, Martínez-Orgado J. Cannabinoids in neurodegenerative disorders and stroke/brain trauma: From preclinical models to clinical applications. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):793–806.
- Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(9).
- Nasreddine Z. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Version 8.1. [Internet]. Québec: MoCA Cognition; 2018 [acceso: 20 de enero 2024]. Disponible en: <https://championsforhealth.org/wp-content/uploads/2018/12/MOCA-8.1-Spanish.pdf>
- Ramírez Benítez Y. Batería luria inicial y desarrollo de las funciones psicológicas superiores. *Acción Psicológica*. 2015;11(1):69–77.
- Page RL, Allen LA, Kloner RA, Carriker CR, Martel C, Morris AA, et al. Medical marijuana, recreational cannabis, and cardiovascular health: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(10):e131–e152.
- Abate G, Uberti D, Tambaro S. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology (Basel)*. 2021;10(6):1–21.