

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN ADULTOS
MAYORES: RETOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Paloma del Consuelo Montoya Zamora^{1*}

Fernando Rodríguez Castañeda²

¹Universidad Veracruzana

²Instituto Superior Fides et Ratio

*Correo-e: mzpc@msn.com

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas, constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en adultos mayores de 60 años de edad, las causas siguen siendo desconocidas, es por ello, que observamos los criterios de diagnósticos clásicos, si bien, el desarrollo de nuevas estrategias en imagenología y el desarrollo de biomarcadores con potencial terapéutico han proporcionado herramientas diagnósticas claves, es por demás evidente la urgencia de nuevos avances científicos en este rubro; aunado a ello, las terapias orientadas a ralentizar el proceso de neurodegeneración, no ofrecen un beneficio mayor en los pacientes diagnosticados con dos de las principales enfermedades neurodegenerativas: Enfermedad de Alzheimer (EA) y Enfermedad de Parkinson (EP).

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas, adultos mayores, Enfermedad de Alzheimer (EA), Enfermedad de Parkinson (EP).

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are the main cause of morbidity and mortality in adults over 60 years of age, the causes remain unknown, which is why we observe the classic diagnostic criteria, although the development of new strategies in imaging and the development of biomarkers with therapeutic potential have provided key diagnostic tools, the urgency of new scientific advances in this area is quite evident; In addition to this, therapies aimed at slowing down the neurodegeneration process do not offer a greater benefit in patients diagnosed with two of the main neurodegenerative diseases: Alzheimer's Disease (AD) and Parkinson's Disease (PD).

Keywords: Neurodegenerative diseases, older adults, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD)

INTRODUCCIÓN

Al margen de lo que representa para los seres humanos llegar a la etapa adulta, que implica decline en las funciones fisiológicas, físicas y mentales, se encuentran las enfermedades neurodegenerativas, las cuales representan las principales causas de morbilidad y deterioro cognitivo leve en adultos mayores, la enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (EP) son las más frecuentes (Erkkinen, Kim y Geschwind 2018), si bien, ambas se caracterizan por la progresión neurodegenerativa continua, es de notar que el espectro patológico, en cada una de ellas varía considerablemente. Existen criterios que favorecen a un diagnóstico adecuado y, si bien, en cierto punto son oportunos, estos esquemas resultan ser insuficientes para el establecimiento de un diagnóstico clínico certero en etapas tempranas de la enfermedad.

La pregunta clave que a lo largo de décadas diversos grupos de investigación se han planteado es: ¿Cómo establecer el diagnóstico en las primeras etapas de la enfermedad?, por un lado el término proteinopatía tóxica es sinónimo de EA y EP, pero ¿cómo ocurre la acumulación que favorece al depósito anormal de proteínas causantes de atrofia cerebral, desintegración sináptica y pérdida de la función motora?, diversas hipótesis, desde la fisiología a la genética, y aún, no se han, dilucidado los criterios adecuados (Tai et al, 2014; Henderson, Trojanowski, y Lee, 2019).

Referente al tratamiento, todos ellos están orientados a mejorar la función cognitiva/motora, por medio de terapias colinérgicas/dopaminérgicas, terapias farmacológicas, terapias basadas en genes y células; sin embargo, a una década del premio nobel de Fisiología y Medicina de Yamanaka, gracias a el desarrollo de células pluripotentes inducidas iPS (induced pluripotent stem), no solo de gran valor en EP, sino también en EA, persisten los desafíos, siendo el primordial mejorar la calidad de vida y como un reto inusitado lograr revertir el proceso neurodegenerativo (Breijyeh y Karaman, 2020; Nutt et al., 1994; Yamanaka 2020).

La siguiente revisión tiene como objetivo reunir los criterios diagnósticos empleados en EA y EP, así mismo las principales estrategias de tratamiento, las cuales proporcionan de forma concreta y precisa las limitantes y los desafíos en el diagnóstico y tratamiento de estas.

DESARROLLO

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer o demencia Alzheimer (EA) fue descrita por primera vez en el año 1906 por Alois Alzheimer, se caracteriza por el particular deterioro cognitivo funcional asociado con la edad acompañado de una neuropatología particular, cinco años después de su descripción el mismo Alzheimer describió las lesiones patológicas características; los agregados de proteínas “proteínopatías tóxicas”, no obstante, no son la principal causa de atrofia cerebral y desintegración sináptica. Cuando es identificada clínicamente, el proceso patológico lleva décadas de progresión, por ello, en el año 2011, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA por sus siglas en inglés), crearon esquemas para la identificación de cada una de las etapas clínicas: preclínica, deterioro cognitivo leve y demencia, puesto que es un proceso fisiopatológico dinámico de cambios moleculares y estructurales, el criterio diagnóstico es difícil de establecer (Lei, Ayton y Bush, 2021)

En torno a ello, la hipótesis más importante, con actualidad en el presente, fundamento para el criterio diagnóstico y que permitió elucidar los mecanismos que conducen a la patogénesis de la enfermedad, fue desarrollada en el año de 1991 por John Hardy y David Allsop, “hipótesis de la cascada amiloide”, en ella se describe la mutación patogénica en el gen de la proteína precursora beta-amiloide (APP) en el cromosoma 21, esto sugiere el metabolismo erróneo de APP y por consecuencia, el depósito de la proteína beta-amiloide, lo que los llevo a describir el proceso patológico en los siguientes términos: depósito beta-amiloide, fosforilación de tau y la formación de enredos, lo que conlleva a la muerte neuronal (Hardy y Allsop, 1991). Las herramientas diagnósticas clínicas que permiten realizar el diagnóstico de EA incluyen: historia clínica (funciones cognitivas), biomarcadores de fluidos e imágenes.

Historia clínica (función cognitiva)

La función cognitiva (executive functions), permite evaluar un amplio conjunto de funciones, entre ellas; flexibilidad cognitiva, atención selectiva, atención alternante, entre algunas otras; existen, dos herramientas insustituibles para evaluarlo: el test Addenbrooke’s Cognitive Examination y el Montreal Cognitive Assesment (MoCA), estos representan un modelo equilibrado, para la detección de deterioro cognitivo leve (DCL), de cualquier etiología, de forma especial, la que involucra la EA (Zhao et al., 2018)

Biomarcadores de fluidos

Las estrategias más invasivas, pero menos costosas, implican el examinar el líquido cefalorraquídeo (LCR), para, identificar los candidatos neuroquímicos (biomarcadores): proteína beta-amiloide 42 fosforilada ($A\beta 42$), contenido total de proteína tau e hiperfosforilación de tau; ha favorecido establecer el diagnóstico diferencial entre deterioro cognitivo y EA (Tarawneh y Holtzman, 2010)

Imágenes

Las técnicas de imagen clásicas como la resonancia magnética (MRI), representan un método robusto, al no proporcionar, información adecuada para establecer el diagnóstico diferencial, comúnmente está revela atrofia cerebral como resultado de la pérdida neural, sin embargo, las alteraciones funcionales a nivel molecular a causa de la degeneración, preceden en la mayoría de los casos a la atrofia cerebral e incluso antes de que aparezca cualquier síntoma cognitivo (Soni et al, 2021) La tomografía computarizada por emisión con fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), son herramientas, que aún, con sus limitantes, permiten detectar la característica deposición anormal de proteínas. (Soni et al, 2021) y tienen un futuro prometedor con los nuevos avances tecnológicos orientados a consolidarse como herramientas diagnósticas oportunas.

Tratamiento

Los esquemas de tratamiento para la EA, son diversos y variados; desde terapias ocupacionales (música), dieta (cetogénica, ingesta de ácidos grasos poliinsaturados $\omega - 3$, ingesta de antioxidantes) y terapia farmacológica, en la actualidad la Food Drugs Administration (FDA) ha aprobado, solo dos clases de drogas, los inhibidores de la enzima colinesterasa (ICE) y los antagonistas de N-metil-D-asspartato (NMDA), la estrategia terapéutica de ambos fármacos, es inhibir la acción enzimática y/o bien favorecer el influjo los canales de Ca^{+2} , importante en la neurotransmisión sináptica (Cummings, Tong, y Ballard, 2019)

El futuro de las terapias en la EA

Las terapias modificadoras de la respuesta biológica, representan un futuro esperanzador en el tratamiento de EA, los ensayos clínicos de estas se encuentran en fase clínica I o II, una de la terapias en ensayos es, el

péptido sintético A β 42 (AN-1792), además de los anticuerpos anti-beta-amiloides (bapineuzumab y solanezumab), inhibidor de la gamma-secretasa (semagacestat, avagacestat, tarenflurbil) en pacientes con enfermedad leve o moderada y finalmente el inhibidor de la beta-secretasa-1 (verubecestat, lanabecestat, y atabecestat) (Breijyeh, 2020)

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común que afecta alrededor del 2-3 por ciento de la población >65 años., descrita en el año 1817 por James Parkinson, incluida actualmente dentro de las alfa-sinucleopatías (Henderson, Trojanowski, y Lee, 2019). Durante mucho tiempo, se ha caracterizado por las características motoras clásicas (bradicinesia y características motoras cardinales) asociado con los cuerpos de Lewy y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra. Sin embargo, la sintomatología de la EP ahora se reconoce como heterogénea, con características no motoras clínicamente significativas (trastornos del sueño, hiposmia, depresión, estreñimiento y dificultad de movimiento) (Kalia y Lang, 2015)

La causa de la EP, sigue siendo desconocida, hipotetizando, que es debida al resultado de una complicada interacción de factores genéticos y ambientales que afectan a numerosos procesos celulares fundamentales, la EP representa uno de los más importantes desafíos clínicos, debido a la incapacidad para establecer un diagnóstico definitivo en las primeras etapas de la enfermedad y dificultades en el manejo de síntomas en etapas posteriores, esto, sumado a una realidad por demás difícil, la falta de tratamientos que ralenticen el proceso neurodegenerativo (Kalia y Lang, 2015). El diagnóstico de la EP, sigue realizándose mediante la anamnesis clínica, la exploración neurológica y el seguimiento del paciente. Los criterios más utilizados actualmente, están basados en la combinación de estas manifestaciones clínicas, con los propuestos por la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes et al., 1992) ver tabla 1.

Biomarcadores de fluidos

Los marcadores de pronóstico fiables ayudan a predecir la respuesta a tratamiento; la evidencia sugiere un valor diagnóstico y pronóstico potencial del líquido cefalorraquídeo (LCR) y los biomarcadores sanguíneos que reflejan estrechamente la fisiopatología de la EP; tales como las especies de alfa-sinucleína, enzimas lisosomales y marcadores de patología amiloide (proteína tau y cadenas ligeras de neurofilamentos) (Parnetti et al., 2019)

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DEL UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME PARKINSONIANO	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EP	CRITERIOS PROSPECTIVOS POSITIVOS QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO DE EP
Bradicinesia (lentitud al iniciar movimientos voluntarios con reducción progresiva, asociado al movimiento repetido, de la velocidad y amplitud). Al menos uno de los siguientes: a) Rigidez muscular. b) Temblor de reposo a 4-6 Hz. c) Insensibilidad postural no debida a alteración visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.	a) Historia de ictus repetidos, con progresión escalonada de las manifestaciones parkinsonianas. b) Historia de traumatismo craneal repetido. c) Historia de encefalitis. d) Crisis oculógicas. e) Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas. f) Más de un familiar afectado. g) Remisión sostenida. h) Manifestaciones estrictamente unilaterales después de 3 años. i) Páralisis supranuclear de la mirada. j) Signos cerebelosos. k) Precoz y grave alteración autonómica. l) Demencia grave precoz, con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxis. m) Signo de Babinski. n) Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en TC. o) Respuesta negativa a dosis altas de l-DOPA (excluida la malabsorción). p) Exposición a MPTP.	(se requieren tres o más para el diagnóstico definitivo) a) Inicio unilateral. b) Temblor de reposo. c) Afección progresiva. d) Asimetría persistente en el lado del inicio. e) Respuesta excelente a l-DOPA (70-100 por ciento). f) Corea grave inducida por l-DOPA. g) Respuesta a la l-DOPA durante 5 años o más. h) Curso clínico de 10 años o más.

MPTP= METIL 4-FENIL-1,2,3,6 TETRAHIDROPIRIDINA

Imágenes

Las técnicas morfológicas y funcionales de neuroimagen han tenido un importante desarrollo en los últimos años, y los estudios conducidos intentan definir las características de la neuroimagen de los pacientes con EP. Los estudios con PET (tomografía por emisión de positrones) o SPECT (tomografía con emisión de fotones), han mejorado la resolución, de forma significativa, de regiones asociadas a la gravedad de la afección motora, de la misma manera en RM (resonancia magnética), la resolución en regiones afectadas, es decir, la disminución de la pars compacta de la SN (sustancia nigra), se ha logrado definir con satisfacción, lo que las hace herramientas fiables para el diagnóstico (Heim et al., 2017)

Tratamiento

El tratamiento para la EP, se basa en la sustitución farmacológica de la dopamina estriatal, que favorecen al mejoramiento de los síntomas cardinales, además de enfoques no dopaminérgicos y la estimulación cerebral profunda para quienes hayan desarrollado complicaciones motoras intratables relacionadas con L-DOPA

(levodopa). Las terapias experimentales han intentado restaurar la dopamina estriatal mediante enfoques basados en genes y células, y más recientemente, la agregación y el transporte celular de alfa-sinucleína, convirtiéndose en dianas terapéuticas (Armstrong y Okun 2020).

El futuro de las terapias en EP

Las terapias experimentales, con enfoques basados en genes y células, están fundamentadas en la restauración de la dopamina estriatal, estos esfuerzos llevados a cabo desde el año 1998 cuando James Thomson, encontró las condiciones para cultivar in vitro células troncales embrionarias humanas o células hES (human embryonic stem); más adelante Shinya Yamanaka, en el año 2007, encontró los mecanismos por los cuales los genes regulan el estado de pluripotencia de las células hES, sin embargo, fue en el año 2012, cuando fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología, al conseguir la reprogramación de la célula al estado celular característico de las pluripotentes embrionarias, esto a partir de fibroblasto de la piel, en la actualidad lo conocemos como células pluripotentes inducidas o células iPS (induced pluripotent stem). (Yamanaka, 2020).

Otra aportación por más significativa fue desarrollada por el Dr. José López-Barneo del Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla (IBiS) desarrolló una estrategia anti-parkinsoniana basada en el trasplante de células glómicas del cuerpo carotídeo como donadoras de una fuente de dopamina. (Ortega Saénz y López Barneo, 2020). Esta estrategia ha funcionado en animales de experimentación y en humanos, no por constituir una fuente de dopamina, sino por el aporte trófico de las células glómicas, que sobreviven en el parénquima cerebral y secretan “factor neurotrófico derivado de glía) (GDNF, glial derived neurotrophic factor), una proteína que promueve la supervivencia de neuronas dopaminérgicas (Stocco et al., 2020).

CONCLUSIONES

Los nuevos avances científicos y tecnológicos en el área médica son herramientas invaluable, que han favorecido aumentar, la esperanza de vida, en los seres humanos, en la actualidad el número de adultos mayores de 60 años, supera, al de niños menores de 5 años, según datos oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre el 2020 y 2030, el porcentaje de habitantes del mundo mayores de 60 años aumentará un 34 por ciento. El envejecimiento, es acompañado por el decline, de las capacidades cognitivas y motoras, aunado al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas, estas últimas son factor desencadenante de

múltiples patologías que condicionan la calidad de vida, siendo una de ellas las enfermedades neurodegenerativas.

Hemos destacado, dos de las enfermedades neurodegenerativas en adultos mayores, la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP), las cuales representan un verdadero reto, referente al diagnóstico y tratamiento, por años, los esquemas clínicos empleados son limitantes, se menciona la frase “desde la fisiología a la genética” y, no se han establecido los criterios para identificar el inicio de la patología; esto nos sugiere, dirigir esfuerzos científicos y tecnológicos, para fortalecer el área, esto permitirá ofrecer esperanza y mejorar la calidad de vida de los adultos mayores que las padecen, disminuyendo así, el riesgo residual; (déficit cognitivo/motor), y puede ser posible, en el caso de la EP, revertir el proceso neuropatológico con las nuevas expectativas de las células glómicas del cuerpo carotideo.

REFERENCIAS

- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Choosing a Parkinson Disease Treatment. *JAMA*, 323(14), 1420. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1224>
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Cummings, J. L., Tong, G., & Ballard, C. (2019). Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 67(3), 779–794. <https://doi.org/10.3233/JAD-180766>
- Erkkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(4), a033118. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*, 12(10), 383–388. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-v](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-v)
- Heim, B., Krismer, F., De Marzi, R., & Seppi, K. (2017). Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 124(8), 915–964. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1717-8>
- Henderson, M. X., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2019). α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies. *Neuroscience letters*, 709, 134316. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134316>

- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(3), 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Lei, P., Ayton, S., & Bush, A. I. (2021). The essential elements of Alzheimer's disease. *The Journal of biological chemistry*, 296, 100105. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008207>
- Nutt, J. G., Woodward, W. R., Beckner, R. M., Stone, C. K., Berggren, K., Carter, J. H., Gancher, S. T., Hammerstad, J. P., & Gordin, A. (1994). Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology*, 44(5), 913–919. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.5.913>
- Ortega-Sáenz, P., & López-Barneo, J. (2020). Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Annual review of physiology*, 82, 127–149. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114427>
- Parnetti, L., Gaetani, L., Eusebi, P., Paciotti, S., Hansson, O., El-Agnaf, O., Mollenhauer, B., Blennow, K., & Calabresi, P. (2019). CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 18(6), 573–586. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30024-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30024-9)
- Soni, N., Ora, M., Bathla, G., Nagaraj, C., Boles Ponto, L. L., Graham, M. M., Saini, J., & Menda, Y. (2021). Multiparametric magnetic resonance imaging and positron emission tomography findings in neurodegenerative diseases: Current status and future directions. *The neuroradiology journal*, 34(4), 263–288. <https://doi.org/10.1177/1971400921998968>
- Stocco, E., Barbon, S., Tortorella, C., Macchi, V., De Caro, R., & Porzionato, A. (2020). Growth Factors in the Carotid Body-An Update. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7267. <https://doi.org/10.3390/ijms21197267>
- Tai, H. C., Wang, B. Y., Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Spire-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2014). Frequent and symmetric deposition of misfolded tau oligomers within presynaptic and postsynaptic terminals in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica communications*, 2, 146. <https://doi.org/10.1186/s40478-014-0146-2>
- Tarawneh, R., & Holtzman, D. M. (2010). Biomarkers in translational research of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 59(4-5), 310–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.04.006>
- Yamanaka S. (2020). Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy-Promise and Challenges. *Cell stem cell*, 27(4), 523–531. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.014>
- Zhao, J., Li, H., Lin, R., Wei, Y., & Yang, A. (2018). Effects of creative expression therapy for older adults with mild cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease: a randomized controlled clinical trial. *Clinical interventions in aging*, 13, 1313–1320. <https://doi.org/10.2147/CIA.S161861>