



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“PAPEL DEL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS
OMEGA-3 CON LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON.”**

Trabajo Monográfico de Actualización

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA EN ALIMENTOS**

PRESENTA

MARIA ALMENDRA ROMERO CABALLERO

TUTOR

M en C. LUCÍA CORNEJO BARRERA



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: M en C. LUCÍA CORNEJO BARRERA

VOCAL: M en C. ARGELIA SÁNCHEZ CHINCHILLAS

SECRETARIO: M en C. JEANETTE ADRIANA AGUILAR NAVARRO

1er SUPLENTE: Q.A. JESÚS ANTONIO BEAZ RIVERA

2do SUPLENTE: M en C. TANIA GÓMEZ SIERRA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**CENTROS DE INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA QUE SE ENCUENTRAN
UBICADOS EN LA CIUDAD UNIVERSITARIA**

ASESOR DE TEMA:

M en C. LUCÍA CORNEJO BARRERA

SUSTENTANTE:

MARIA ALMENDRA ROMERO CABALLERO

CONTENIDO

Página

INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVO.....	3
CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD DE PARKINSON	4
CAPÍTULO 2. EPIDEMIOLOGÍA	9
2.1 A NIVEL MUNDIAL	9
2.2 A NIVEL NACIONAL.....	11
CAPÍTULO 3. ETIOLOGÍA.....	12
CAPÍTULO 4. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA EP	16
4.1 FACTORES DE RIESGO.....	17
4.2 FACTORES DE PROTECCIÓN	19
CAPÍTULO 5. TRATAMIENTOS.....	23
5.1 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	25
5.2 TERAPIA NEUROPROTECTORA	28
CAPÍTULO 6. RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LOS ÁCIDOS OMEGA 3.....	35
6.1 LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 (n-3 AGPIs): DESCRIPCIÓN Y FUNCIONES.....	35
6.2 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y POST MORTEM VINCULANDO n-3 AGPIs y EP....	39
6.3 ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA EP	41
6.3.1 SÍNTOMAS MOTORES.....	41
6.3.2 SÍNTOMAS NO MOTORES.....	41
6.3.3 EFECTOS DE LOS n-3 AGPIs EN DISCINESIAS INDUCIDAS POR LEVODOPA.....	42
CAPÍTULO 7. LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA DIETA Y EL SISTEMA DE NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICO	43
CAPÍTULO 8. PROPIEDADES NEUROPROTECTORAS DE LOS n-3 AGPIs: EVIDENCIA DE ESTUDIOS EN ANIMALES	45
8.1 MECANISMOS DE ACCIÓN SUBYACENTES A LOS EFECTOS DE n-3 AGPIs	46
CAPÍTULO 9. INTERACCIONES ENTRE LA PROTEÍNA α -syn Y LOS n-3 AGPIs	49
CONCLUSIONES	52
ABREVIATURAS Y GLOSARIO	54
BIBLIOGRAFÍA.....	59

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas deterioran progresivamente las funciones del sistema nervioso y se caracterizan por acumulación de agregados proteínicos intra y extracelulares que ocasionan degeneración neuronal progresiva en zonas específicas del cerebro. Generalmente las zonas afectadas involucran a las estructuras del cerebro que controlan la actividad motriz y la función cognitiva, por lo que se padece de trastornos motores, de lenguaje, la memoria y el aprendizaje.

La segunda enfermedad neurodegenerativa más común es la de Parkinson, ésta se desarrolla normalmente en las personas mayores de 60 años, aunque puede aparecer antes. Algunos de los síntomas que se presentan son el temblor de manos, cara, piernas, lentitud de movimientos y problemas de equilibrio. A medida que la enfermedad avanza los síntomas se agudizan y la ejecución de actividades cotidianas como el caminar, comer o beber agua resulta difícil, afectando drásticamente la calidad de vida de los pacientes.

La neuropatología de la enfermedad se debe a la pérdida masiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta (Snpc), sin embargo, aún se desconoce la etiología exacta de ésta. Actualmente no existe un tratamiento eficaz para esta patología y las opciones farmacológicas se limitan al alivio de los síntomas, además el efecto de éstas disminuye a largo plazo y normalmente producen efectos secundarios. La exposición a pesticidas, la dieta, el tabaco, por mencionar algunos se han relacionado como factores de susceptibilidad o precipitantes de la Enfermedad de Parkinson (EP), sin embargo, los ácidos grasos poliinsaturados al ser considerados como neuroprotectores, podrían utilizarse como tratamiento complementario para prolongar o atenuar la aparición de los síntomas (García, 2004).

OBJETIVO

Presentar y analizar el papel actual que desempeña el consumo de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, con la finalidad de saber si éstos podrían considerarse una opción terapéutica complementaria para esta patología.

CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en el mundo. Se trata de un desorden del movimiento provocado por un desequilibrio de los neurotransmisores en los ganglios basales. Descrita durante la caída de la Revolución Industrial en 1817 por James Parkinson; quien originalmente la describió como “la enfermedad es de una naturaleza grandemente aflictiva, un mal de los denominados sin perspectiva de escape, de larga duración, requiere una continua observación o cuando menos una correcta historia de sus síntomas y aún por muchos años será una tediosa y sumamente angustiosa enfermedad”. Parkinson recalca en distinguir los síntomas cardinales de la enfermedad de los síntomas similares asociados al envejecimiento normal. Ahora fácilmente se identifica pero, previa a su descripción, se había escapado al reconocimiento de científicos de dos milenios antes, de Hipócrates a Galeno (García, 2004; León, et al. 2007; Lépori, 2005)

La enfermedad de Parkinson se manifiesta principalmente a través de bradicinesia, temblor de reposo, rigidez de la rueda dentada, así como de inestabilidad postural. Existen tres tipos de parkinsonismo: el idiopático o primario (EPI), de causa desconocida; el secundario o sintomático, de causa conocida; y por último el parkinsonismo plus que acompaña a otros síndromes (Chen & Tsai, 2010; Lépori, 2005).

La neuropatología de la enfermedad comprende la pérdida masiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta (SNpc), lo que lleva a un importante decremento de dopamina (DA) en las estructuras diana tales como los sistemas de norepinefrina, serotoninérgicos y colinérgicos. Mediante esta disminución de dopamina en el cuerpo estriado (un área del cerebro crítica para el control del movimiento), se puede explicar principalmente los síntomas motores. También pueden hallarse lesiones en la corteza cerebral, justificando la aparición de demencia y alteraciones en la médula dorsal, y que originarían disfunción neurovegetativa; cabe mencionar que los mecanismos de lesión neuronal como

son el estrés oxidativo, las alteraciones mitocondriales, la agregación anormal de proteínas, la exitotoxicidad, entre otros, son ampliamente investigados (Bousquet *et al.*, 2011; Lépori, 2005).

Estudios histopatológicos han demostrado que en el Parkinson podría ocurrir un exceso de producción de radicales libres o una disminución de la eliminación de estos, recordando que su regulación se lleva a través de enzimas específicas para su eliminación, tal como la superóxido dismutasa, catalasas, y glutatión peroxidasa. Los procesos oxidativos intracelulares habitualmente se encuentran acoplados a la reducción de oxígeno a H₂O, y se forman en menor proporción especies de oxígeno parcialmente reducidas como H₂O₂, O₂⁻, OH⁻. Estos dos últimos son radicales libres, los cuales pueden interactuar con los lípidos de la membrana, el ADN o con otras moléculas y generar la muerte celular (Lépori, 2005).

Un sello neuropatológico de la enfermedad de Parkinson son los cuerpos de Lewy, agregados formados de α -sinucleína (α -syn) intraneuronal mal plegada y que también contienen proteínas de ubiquitina y neurofilamentos; estos cuerpos son fundamentales para la confirmación del diagnóstico post-mortem.

A pesar de que la EP ha sido considerada principalmente como un problema motor, actualmente se identifica como algo más complejo en donde se ven involucradas diversas áreas como el sistema nervioso autónomo, problemas de sensibilidad por afección del tálamo y las vías dopaminérgicas espinales, deficiencias de órganos sensoriales, así como problemas conductuales. Durante los primeros años después de iniciar el tratamiento generalmente los síntomas son estables, sin embargo, a medida que avanza la enfermedad los síntomas motores empeoran y aparecen disfunciones no motoras, así como depresión y demencia. Las típicas manifestaciones clínicas, también conocidos como síntomas cardinales, incluyen temblor en reposo, rigidez, bradicinesia, anomalías posturales (pérdida de los reflejos posturales) y lo que se conoce como congelamiento de la marcha (freezing). En la tabla 1 se hace mención de estos junto con algunos

síntomas secundarios, cabe señalar que algunos autores consideran únicamente a los tres primeros como los verdaderos síntomas cardinales (Bousquet *et al.*, 2011; Toulouse & Sullivan 2008).

Características cardinales Temblor en reposo Rigidez Bradricinesia/ hipocinesia/ acinesia Pérdida de los reflejos posturales/ Congelamiento de la marcha
Síntomas secundarios * Síntomas neuropsiquiátricos Demencia Depresión Anhedonia Apatía Ansiedad Lento pensamiento Psicosis * Disfunciones Autonómicas Vejiga neurogénica Disfunción eréctil Constipación * Disturbios del sueño Fragmentación del sueño Disturbios del sueño REM Somnolencia excesiva durante el día Acinesia/ temblor nocturno RLS/ PLMS * Síntomas sensoriales Disminución del sentido del olfato Miedo Entumecimiento Parestesias

Tabla 1 Características clínicas cardinales y secundarias de la enfermedad de Parkinson (adaptación de Toulouse & Sullivan 2008).

- **TEMBLOR**

El temblor parkinsoniano en su forma más común está presente en el reposo, aunque casi siempre se asocia a diversos grados de temblor postural o cinético. Se describe como un tipo de temblor predominantemente de reposo, pero que se presenta de forma monosintomática, es decir, que no se acompaña de otros síntomas de la EP después de al menos dos años desde el inicio de los síntomas, este temblor se produce por contracción alternando de los músculos antagonistas y su frecuencia típica es oscila entre 4 a 9 Hz. En las formas severas del temblor se torna continuo y de mayor amplitud, pero nunca varía la frecuencia. Generalmente se ven más afectadas las extremidades superiores, aunque también el temblor puede debutar en los miembros inferiores, la cabeza, la boca o la lengua (Lépori, 2005; Valldeoriola, 2003).

- **RIGIDEZ**

La rigidez se manifiesta como la resistencia al desplazamiento pasivo de una articulación que afecta los músculos flexores y los extensores, ésta puede ser sostenida durante todo el desplazamiento de la extremidad o durante la duración completa del movimiento. Se debe tener presente que, si bien es un signo característico de la enfermedad de Parkinson, también puede encontrarse en casos de temblor esencial, caracterizado por ser de acción y postural, además de que frecuentemente se asocia a otras patologías de los ganglios basales (Lépori, 2005; Valldeoriola, 2003).

- **BRADICINESIA**

La bradicinesia se define como la lentitud en la ejecución del movimiento con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de movimientos repetitivos. El paciente suele describirla como una sensación de torpeza o cansancio e incluso puede percibir que las actividades diarias como el vestirse le toma un tiempo considerable. En casos muy extremos puede llegarse a una gran disminución del movimiento e incluso supresión, lo que se le conoce como “freezing”. Existen otros signos asociados como la disminución del volumen de voz, volviéndose monótona,

así como la inexpresividad facial y la disminución de la frecuencia del parpadeo. Otras expresiones de bradicinesia son la reducción de amplitud y tamaño de la escritura o micrografía, y la reducción de los movimientos asociados de braceo durante la deambulación (Lépori, 2005; Valldeoriola, 2003).

CAPÍTULO 2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 A NIVEL MUNDIAL

La identificación de nuevos casos de la Enfermedad de Parkinson en una población para un lugar y tiempo determinado es numerosa en la literatura internacional. Cada publicación obedece las múltiples razones y justificaciones que les dieron origen. La frecuencia reportada de la EP varía dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, la población estudiada o los métodos epidemiológicos utilizados. La prevalencia de esta enfermedad se estima en 0,3% de la población en general y se incrementa hasta el 3% en personas de 65 a 90 años de edad. La incidencia estimada es de 8 a 18 por 100.000 habitantes/año. Casi todos los estudios epidemiológicos muestran que la incidencia y la prevalencia de la EP es mayor en hombres que en mujeres, sugiriendo un efecto protector de los estrógenos (León y Cuevas, 2007; Martínez *et al.*, 2016; García *et al.*; 2008).

Con la finalidad de revisar algunas de las características más importantes sobre las publicaciones del tema se presentan cinco estudios (Tabla 2) que además de identificar la incidencia de la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) en la población estudiada, contribuyen a conformar el perfil de la incidencia del padecimiento en el contexto mundial (García & García, 2007).

En los cinco estudios se puede observar lo heterogéneo de la metodología empleada, los distintos tipos de población estudiada y la forma en que se reportan los resultados. Algunos reportan sólo EPI, otros agregan parkinsonismo. Unos utilizan tasas de 1 000 o 100 000 personas en riesgo. También las tasas tienen diferentes objetivos: tasa cruda, ajustada, anual, por edad, por raza o grupo étnico, medio urbano o rural, estimación del intervalo de confianza, entre otros. Por estos factores los resultados difícilmente pueden compararse entre sí (León *et al.*, 2007).

Estudio	Metodología	Resultados	Observaciones	Autor
Tendencia en la incidencia de Ps en Olmsted, County Minnesota	En 364 personas con Ps seguidas de 1917 a 1990 Medical Record-Linkage system Rochester Epidemiology Project	Se encontraron 154 casos de EPI 1976-1980 Hombres 12.3, Mujeres 11.6 1981-1985 Hombres 10.6, Mujeres 7.3 1986- 1990 Hombres 15.9 Mujeres 7.6 Tasa por 100 000 personas en riesgo	La tasa de incidencia es estable en la población. Ambos sexos incrementan la tasa con la edad.	Launer <i>et al.</i> , 2000
EP y Ps en la población general en Rotterdam	En 6 839 personas sanas de 55 y más años de edad de 1993-1999. Estudiadas por encuestas y seguimiento clínico y farmacia.	Se encontraron 132 casos de Ps y 67 de EPI De 55-65 años de edad 0.3 (95% IC 0.1-1.0) De 66-75 años de edad 1.4 (95% IC 0.9-2.1) De 76-85 años de edad 3.3 (95% IC 2.3-4.7) > de 85 años de edad 4.3 (95% IC 2.4-7.7) Tasa por 1 000 personas en riesgo	Ambos sexos incrementan la tasa con la edad. No hubo diferencia de género	Rocca <i>et al.</i> , 2001
Población general Tartu County, Estonia	156 417 personas mayores de 30 años de edad y seguidas por 9 años (1990-1998) 248 casos de EP	Tasa ajustada por edad EPI = 16.8 / 100 000 Tasa urbana de EPI 0 18.3, tasa rural de EPI= 14.0 Tasa hombres EPI= 16.6 y mujeres 17.1 Tasa por edad 30 a 39 =1.0 y 70 a 79= 117.2 años de edad		De Lau <i>et al.</i> , 2004
Por edad, género, raza y grupo étnico. Kaiser Medical Care Program Northern California	588 casos nuevos Dx entre 1994- 1995, Criterios Dx modificados de Hughes aplicados por un especialista	Tasa en general ajustada por edad y sexo = 13.4/ 100 000 Tasa hombres= 13.6 (95% IC 16.1 a 21.8) Tasa mujeres= 9.9 (95% IC 7.6 a 12.2) Hispanos= 16.6 (95% IC 12.0 a 21.3) Blancos= 13.6 (95% IC 11.5 a 15.7) Asiáticos= 11.3 (95% IC 7.2 a 15.3) Afroamericanos= 10.2 (95% IC 6.4 a 14.0) Tasa por 100 000 personas en riesgo	Solo 4 casos menores de 50 años	Taba, 2003
Tres poblaciones de personas mayores en España central	Seguimiento de 5160 personas de 65 y más años de edad por tres años.	30 casos de EPI y 38 de Ps Tasa anual de incidencia en mayores de 65 años de edad EPI = 186.8 (95% IC 110.4 a 263.2) Ps= 409.9 (95% IC 299.0 a 520.8) Hombre vs mujer 2:1 Tasa por 100 000 personas en riesgo	1 475 no participaron 16 casos de EPI no tenían Dx Una proporción grande de casos no habían sido estudiados por neurólogo.	Van Den Eeden <i>et al.</i> , 2003

EPI= enfermedad de Parkinson, Ps= parkinsonismo, IC= intervalo de confianza, Dx= diagnóstico

Tabla 2 Tasa de incidencia de la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y parkinsonismo (PS) (León *et al.*, 2007).

2.2 A NIVEL NACIONAL

En la actualidad en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia o incidencia de la enfermedad; sin embargo, se estima de forma mundial que se presenta entre el 1 y 2% de la población mayor de 60 años de edad. De acuerdo al conteo de población y vivienda realizado en 2005; por parte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el 8.1% de la población en México se encuentra en este grupo de edad, lo que implicaría una prevalencia aproximada de 83,000 y 166,600 personas con EP en México (Rodríguez et al., 2011). Por otro lado, según el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el 2017 se estimó que 50 de cada 100,000 habitantes puede padecerla.

La investigadora de la Facultad de Medicina de la UNAM, Patricia Vergara Aragón, menciona que cada día es más frecuente observar que se manifiesta en personas que oscilan entre los 40 y 65 años, aunque hay casos en los que se presenta en rangos de menor edad, lo que se conoce como Parkinson Juvenil. En el 2015 la especialista del Departamento de Fisiología de la entidad universitaria mencionó el 11 de abril, Día Mundial del Parkinson, que si bien la literatura señala que ocurre por lo común en mayores de 60 años, en el país la incidencia es alta en menores de 40, los cuales acuden a las asociaciones civiles en busca de ayuda, sin embargo en México no existen estadísticas oficiales que lo sustenten (Lugo G, 2015).

CAPÍTULO 3. ETIOLOGÍA

La lesión primaria en la EP es la degeneración de las neuronas situadas en la sustancia nigra pars compacta (Snp_c), recibiendo este nombre debido a que algunas neuronas de este núcleo producen melanina y le confiere una coloración oscura. En la EP se pierden progresivamente dichas neuronas, con lo que el núcleo palidece. El mecanismo mediante el cual sucede esto aún se desconoce sin embargo cada vez existe mayor número de evidencia que indica que se debe al estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción mitocondrial y una deficiencia en el sistema de ubiquitina- proteasoma. Las neuronas muertas son sustituidas por un tejido gliótico y a medida que estas neuronas pigmentadas de la sustancia nigra desaparecen, se deja de producir dopamina. Las neuronas supervivientes acumulan material en su interior formado por componentes proteínicos, estos depósitos reciben el nombre de cuerpos de Lewy y son el resultado de la existencia de profundas alteraciones en el esqueleto celular (Ferrer, 2001).

Los cuerpos de Lewy se marcan inmunohistoquímicamente con el anticuerpo anti- α sinucleína, proteína citosólica abundante en los terminales presinápticos y que interactúa con componentes de la vesícula sináptica. Los cuerpos de Lewy se encuentran preferentemente en neuronas aminérgicas como las que se hallan en la sustancia nigra y en el *locus coeruleus*, pero también pueden observarse en el córtex en neuronas que poseen terminaciones dopaminérgicas y que pertenecen al sistema mesocórtico-límbico. Los cuerpos de Lewy no son patognómicos de la EP, pues se encuentran en otras entidades como la enfermedad de Hallervorden-Spatz, la panencefalitis crónica, la ataxia-telengectasia y atrofia multisistémica. En tales casos suelen aparecer en pequeño número y como acompañantes de las lesiones principales de cada entidad. Cuando los cuerpos de Lewy son abundantes y localizados en las estructuras apropiadas, constituye uno marcador histológico de diagnóstico neuropatológico muy fiable. Los síntomas clínicos aparecen

cuando aproximadamente el 50% de las neuronas dopaminérgicas (DA) nigroestriatales en la SNpc y el 80% de la dopamina estriatal se han perdido, sin embargo, se estima que el comienzo de la mengua de células nerviosas ocurre a los 5 años previos al inicio clínico de la enfermedad (Bousquet *et al.*, 2001; Ferrer, 2001; García *et al.*; 2008).

Una mínima parte de los casos de EP son familiares, con una herencia autonómica dominante o recesiva. En la mayoría de los casos no siguen un patrón de herencia claro, aunque hasta en un 15% de los casos hay un pariente en primer grado afectado. Como en otros procesos patológicos (probablemente sobre una predisposición genéticamente determinada) existe una influencia de factores ambientales para desencadenar la enfermedad (Jato & Villanueva, 2005).

Se estima que aproximadamente entre 5 a 10% de los casos son causados por mutaciones genéticas hereditarias. Hasta la fecha se han descrito al menos 12 genes loci asociados, tanto como autosomales dominantes (AD) y recesivos (AR), así como herencias ligadas al cromosoma X tal como se muestran en la Tabla 3. La mayoría de las formas heredadas de EP se visualizan con características clínicas atípicas, tales como un inicio más temprano o una baja prevalencia de temblores en comparación con los casos esporádicos (Toulouse & Sullivan, 2008).

Locus (MIM #)	Herencia	Locación cromosomal	Gen	Comienzo	Características clínicas	Neuropatología
PARK 1 (168601)	AD	4q21	SNCA (mutaciones)	Intermedio	EP idiopático Baja incidencia de temblor, rápida progresión	Degeneración nigral, con cuerpos de Lewy
PARK 2 (600116)	AR	Gq25,2-q27	Parkin	Temprano	Discinesia inducida por fármacos, distonía, progreso lento	Degeneración nigral, sin cuerpos de Lewy
PARK 3 (602494)	AD	2p13	Desconocido	Tardío	PD idiopática, demencia, rápida progresión	Degeneración nigral, con cuerpos de Lewy, ovillo neurofibrilar y placas
PARK 4 (605543)	AD	4q21	SNCA (duplicación/triplicación)	Tardío	Demencia, disfunción autonómica, temblor postural, progresión rápida	Degeneración nigral, con cuerpos de Lewy , Vacuolas
PARK 5 (191342)	AD	4p14	UCHL1	Intermedio	EP idiopática	No reportado
PARK 6 (605909)	AR	1p36	PINK1	Temprano	Progresión lenta, Discinesia inducida por fármacos	No reportado
PARK 7 (606324)	AR	1p36	DJ1	Temprano	Progresión lenta, síntomas psiquiátricos	No reportado
PARK8 (607060)	AD	12q12	LRRK2	Tardío	EP idiopática	Degeneración nigral, características variables incluyendo cuerpos de Lewy , ovillo neurofibrilar e inclusiones de ubiquitina
PARK9 ^b (606693)	AR	1p36	ATP13A2	Juvenil	Espasticidad, parálisis supranuclear de la mirada Demencia	Atrofia estriatal
PARK 10 (606852)	AD	1p	Desconocido	Tardío	No reportado	No reportado
PARK 11 (607688)	AD	2q36-q37	Desconocido	Tardío	No reportado	No reportado
PARK 12 (300557)	Ligado al cromosoma x	Xq21-q25	Desconocido	No reportado	No reportado	No reportado
PARK 13 (610297) (601828) (603779)	AD	2p12 2q22-q23 5q23,1-q23,3	Htra2 NR4a2 Synphilin 1	Tardío Tardío Tardío	EP idiopática EP idiopática EP idiopática	No reportado No reportado No reportado

Tabla 3 Genes loci asociados a la enfermedad de Parkinson (Toulouse & Sullivan, 2008)

En general, se puede afirmar que a pesar del gran avance en el conocimiento de los factores genéticos que pueden determinar la aparición de la EP de inicio temprano, todavía no se conocen qué alteraciones genéticas pueden ser relevantes en la EP de inicio más tardío que es la más frecuente (Valledeoriola, 2003).

CAPÍTULO 4. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA EP

La causa de la EP aún se desconoce, se considera una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y en donde la merma de las células nerviosas comienza años antes que las manifestaciones clínicas, es difícil de precisar la vinculación con eventos determinantes por lo que se estiman factores de riesgo en la génesis epidemiológica de la enfermedad de Parkinson.

Una pequeña proporción de casos de la Enfermedad de Parkinson (EP) se atribuyen a mutaciones genéticas conocidas. Sin embargo, la gran mayoría se consideran debido a la acción e interacción de diversos factores genéticos y ambientales, los cuales, actúan ya sea como factores de susceptibilidad o como precipitantes. Existen diversos estudios epidemiológicos en los que se relacionan factores ambientales con mayor o menor riesgo (protección) de padecer esta enfermedad (Campdelacreu, 2012).

En la tabla 4 se enlistan algunos factores ambientales y la relación de riesgo o de protección que tienen con la EP.

FACTORES DE RIESGO	EFFECTO SOBRE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
Pesticidas	Aumentan riesgo, evidencia fuerte
Leche (hombres) Ingesta alta de hierro Anemia crónica	Aumentan riesgo, evidencia débil
FACTORES DE PROTECCIÓN	
Ácido úrico Tabaco Café	Reducen riesgo, evidencia fuerte
Vitamina E Alcohol Té Ejercicio físico vigoroso AINE	Reducen riesgo, evidencia débil

Tabla 4 Factores de riesgo y de protección más importantes para EP (adaptación de Campdelacreu, 2012)

4.1 FACTORES DE RIESGO

a) PESTICIDAS

Durante los años 80 se observó parkinsonismo en usuarios de opiáceo sintético contaminado con MPTP, este cuadro era producido por la inyección sistémica de un análogo sintético de la heroína la MPPP, contaminado con un subproducto, el MPTP. Se ha visto que los pesticidas inducen degeneración en las neuronas dopaminérgicas (DA) y es por ello que para su investigación se utilizan modelos animales. En los estudios de casos control (CC) la exposición a pesticidas generalmente se asocia a mayor riesgo de EP, de igual forma con herbicidas e insecticidas y solo en algunos casos no se han relacionado con la enfermedad de Parkinson. Existe relación entre trabajar en la agricultura, vivir en medio rural y consumir agua de pozo con el riesgo de EP, sin embargo, no se puede asegurar que sean factores independientes debido a que suelen ir asociados entre ellos y con el uso de pesticidas. El paraquat y la rotenona, al igual que la MPTP, producen en modelos animales inhibición del complejo I y disminución de dopamina en el Sistema Nervioso Central (SNC). Este hallazgo es significativo para el conocimiento de la fisiopatología de la EP y la vinculación de estas sustancias con el riesgo de padecerla, pues esta inhibición parece ser decisiva en la muerte celular. A pesar de que la evidencia sobre el riesgo de EP es fuerte, la mayoría de las veces la exposición a pesticidas es baja y no se puede cuantificar correctamente existiendo factores de confusión. Al tratarse de estudios observacionales no se puede concluir que la relación sea causal, sumándole a ello, aún no se conoce por completo el mecanismo de acción y que además se utilizan modelos animales, por lo que las condiciones no son comparables pues las dosis y vías de administración son diferentes que en las personas expuestas (Campdelacreu, 2012; García *et al.*, 2008).

b) LECHE

Se ha visto en dos estudios prospectivos la relación sobre el consumo de leche en los hombres aumenta el riesgo de EP, se desconoce el motivo y no se ha observado con otros lácteos ni con el consumo de calcio y vitamina D (Campdelacreu, 2012).

c) HIERRO

Como éste puede inducir la formación y el incremento de radicales libres en la sustancia nigra, se considera que el aumento en la ingestión del metal predispone a la EP. Aunque hay estudios que sugirieren la asociación, algunos otros autores no han apoyado esta teoría. Por otro lado, existe un estudio caso control (CC) realizado por Savica R y colaboradores en 2009, donde se observa una mayor prevalencia de anemia crónica en pacientes con EP que en controles, a pesar de que se sugieren 3 hipótesis para intentar explicar la relación, existen pocos datos al respecto y no se pueden emitir conclusiones (García *et al*; 2008; Wirdefeld, et al., 2011; Toulouse & Sullivan, 2008; Campdelacreu, 2012).

d) OTROS

Existen más factores que podrían estar relacionados con un riesgo mayor de EP, como lo son la exposición alta a manganeso y plomo, disolventes, algunas profesiones, hipertensión arterial, diabetes mellitus, índice corporal, entre otros; sin embargo, aún no hay evidencia convincente de que la exposición a estos cause EP, existen muchos factores de confusión y datos inconsistentes. Se ha observado que la utilización de algunos fármacos como los neurolepticos de primera generación se conocen como facilitadores o inductores del parkinsonismo temprano (Campdelacreu, 2012; León et al; 2007)

4.2 FACTORES DE PROTECCIÓN

a) DIETA

Son varios los grupos de nutrimentos que se estima influyen en el riesgo o protección de la EP, sin embargo, su validez es limitada debido a que en su mayoría son estudios retrospectivos y mediante cuestionarios. Pese a ello, se sabe de la relación que existe entre los mecanismos de la enfermedad y algunos nutrimentos.

- **Antioxidantes:** Existen estudios que evalúan el posible papel de la inadecuada ingestión de antioxidantes, cuya disminución, torna a las células más susceptibles a los agentes nocivos endógenos, exógenos o ambos. Las vitaminas E y C, principales antioxidantes de la dieta habitual, tendrían un papel neuroprotector al disminuir el estrés oxidativo y neutralizar el efecto nocivo de los radicales libres.

Existe un estudio realizado por Fahn en 1992 donde se encontró que altas dosis de vitamina C y E podrían retrasar la necesidad de medicación sintomática 2.5 años en EP temprana, por lo que podría sugerir alguna forma de neuroprotección, sin embargo, es necesario realizar mayor número de ensayos clínicos controlados utilizando técnicas de aleatorización doble ciego para poder confirmar estos resultados ya que en otros estudios al respecto no han modificado los requerimientos de levodopa en los enfermos, y se sugiere evaluar este efecto neuroprotector en las fases presintomáticas (García *et al.*, 2008, Toulouse & Sullivan, 2008).

- **Grasas y ácidos grasos:** la dieta rica en grasas y el riesgo de EP es poco clara, éstas incrementan la cantidad de radicales libres de oxígeno por peroxidación lipídica. Algunos casos y controles encontraron cierta asociación que no ha sido confirmada en estudios de cohorte.

Existen reportes de que la alta ingestión de ácidos grasos polinsaturados (AGPI) se relaciona con disminución de riesgo de la enfermedad de

Parkinson, pues se supone que funcionarían como neuroprotectores y antiinflamatorios. Los ácidos grasos omega-3 han mostrado este efecto neuroprotector en modelos animales de EP, de confirmar lo anterior, se podría sugerir que una dieta alta en AGPI y baja en grasas saturadas podría reducir el riesgo de EP.

Un estudio observó un riesgo moderadamente reducido de EP asociado con niveles más altos de ingesta de colesterol dietético, aunque esta asociación solo se limitó a hombres (Bóusquet, *et al.*, 2011; García *et al.*, 2008; Kamel *et al.*, 2014; Powers *et al.*, 2009).

b) CAFEÍNA

La cafeína es un inhibidor del receptor A2A de la adenosina, lo que favorece una mejor función motora y su consumo se considera protector de la EP. Se ha observado que la cafeína mejora el parkinsonismo y bloquea la toxicidad por MPTP en modelos animales. Según un metanálisis de 8 estudios de caso control y 5 prospectivos, la mayoría han mostrado un efecto neuroprotector con el café. A pesar de que existen menos estudios con té éste sigue la misma tendencia que con el café (Campdelacreu, 2012; García *et al.*; 2008).

c) TABACO

Un factor que influye en el riesgo de EP es el consumo de tabaco. Un estudio realizado por Hellenbrand y su equipo en 1997 demostraron que esta reducción en el riesgo de enfermedad de Parkinson por consumo de tabaco es del 50% respecto de la población general. En la mayor parte de los estudios se ha encontrado una relación inversa entre el consumo del tabaco y la enfermedad. La nicotina es un alcaloide importante encontrado en el tabaco y ha sido el foco de muchos estudios de neuroprotección, la razón de este efecto protector aún no es muy clara, la explicación más lógica es que se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina presentes en el cuerpo estriado y en parte solapa el sistema dopaminérgico, estimula

las neuronas dopaminérgicas, inhibe la formación de alfa-sinucleína, actúa como antioxidante y modifica la actividad de la enzima MAO-B, mecanismos bien conocidos de la enfermedad. Sin embargo, los ensayos clínicos en pacientes con EP son contradictorios, en algunos se muestra mejora, en otros empeoramiento e incluso algunos otros ningún cambio en los síntomas motores, por lo que a pesar de los resultados prometedores en parámetros experimentales, los efectos neuroprotectores del tratamiento con nicotina aún no se han demostrado en los ensayos clínicos. Además, los daños al sistema cardiovascular, los efectos carcinogénicos y la aceleración de la atrofia cerebral, rebasan por mucho este potencial benéfico del consumo del tabaco y no se recomienda como medida de prevención (Campdelacreu, 2012; García *et al*; 2008; Toulouse & Sullivan, 2008).

d) ALCOHOL

Aún se investiga la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de enfermedad de Parkinson. Unos destacan un factor protector, pero otros lo desmienten. En modelos animales de EP y cultivos celulares se ha mostrado un efecto neuroprotector y antioxidante, sin embargo, en la mayoría de los estudios CC no muestran tendencia a menor riesgo con el consumo de alcohol. Hay que resaltar que éste puede contribuir al estrés oxidativo, y su exceso causa daño cognitivo temporal o permanente, además de que daña al hígado por lo que se le relaciona con atrofia cerebral. (Campdelacreu, 2012; García *et al*; 2008; Wirdefelt K, *et al.*, 2011).

e) INFLAMACIÓN

La relación entre los procesos inflamatorios y la proclividad a la EP aún no se establece. En las enfermedades neurodegenerativas hay una respuesta inflamatoria como causa o consecuencia de la neurodegeneración. Exámenes postmórtem de pacientes con la enfermedad de Parkinson

revelaron desequilibrios en las citocinas del líquido cefalorraquídeo; sin embargo, no es claro si estos datos son causa o efecto. Sin el mismo grado de demostración que en la enfermedad de Alzheimer, se ha encontrado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen el riesgo de EP. Los AINE protegen de la pérdida neuronal por MPTP en modelos animales de Parkinson, pero por otro lado se ha asociado mayor cantidad de placas neuríticas en usuarios crónicos de éstos, las cuales se relacionan fuertemente con la Enfermedad de Alzheimer (Campdelacreu, 2012; García *et al*; 2008).

f) ÁCIDO ÚRICO

Potente antioxidante y potencialmente neuroprotector. En un metanálisis de 3 estudios prospectivos, la hiperuricemia se asoció a un menor riesgo de EP e incluso a una progresión más lenta. Por otro lado, en un estudio caso control y en uno prospectivo, se asoció la enfermedad de la gota a un menor riesgo de Parkinson, sin embargo, a pesar de esta relación es importante destacar que el aumento de ácido úrico tiene efectos negativos en la salud (Campdelacreu, 2012).

g) EJERCICIO FÍSICO

Mejora la conducta y la pérdida neuronal DA inducida por tóxicos en modelos murinos de EP y mejora el aprendizaje, la neurogénesis, el volumen hipocampal en modelos de enfermedad de Alzheimer. Existen pocos estudios CC, los cuales pueden estar sujetos a factores de confusión, en general no muestran asociación entre ejercicio físico y riesgo de EP; sin embargo, existen tres estudios prospectivos donde se observó un menor riesgo de EP solo en hombres que realizaban ejercicio vigoroso. Ningún estudio ha hallado relación con el ejercicio moderado o recreativo, por lo que aún no es clara la relación del ejercicio y la EP. (Campdelacreu, 2012).

CAPÍTULO 5. TRATAMIENTOS

A pesar de ya varios años de investigación, lamentablemente aún no se cuenta con un tratamiento eficaz a largo plazo para este trastorno. Las modalidades terapéuticas actuales empiezan exitosamente con el alivio de los síntomas de la enfermedad, pero estos efectos beneficiosos van disminuyendo con el uso a largo plazo y muchas de las terapias alternativas tienen efectos secundarios graves. El desarrollo de estrategias más adecuadas ha permitido la reducción de efectos secundarios indeseables pero la mayoría de las terapias actuales mantienen como objetivo aliviar los síntomas y no detienen la progresión de la enfermedad (Toulouse et al., 2008).

Se pueden considerar en general los siguientes objetivos terapéuticos en el manejo de la enfermedad de Parkinson:

1. Mejorar los síntomas y signos de la enfermedad (tratamiento sintomático).
2. Detener o retrasar la progresión de la enfermedad.
3. Revertir la patología subyacente.
4. Prevención

Con base en estos objetivos se deben de establecer las pautas de tratamiento para cada paciente. Como se mencionó previamente el tratamiento farmacológico está orientado a mejorar la sintomatología, sin influir sobre la historia natural de la enfermedad. La gran variedad terapéutica con la se cuenta permite lograr un alivio sintomático muy significativo, que mejora la calidad de vida del paciente parkinsoniano y prolonga su expectativa de vida.

El tratamiento de un paciente con EP debe de adaptarse a las necesidades de cada uno. Existen diversos factores que se toman en cuenta como la edad de comienzo de la enfermedad, la presencia o ausencia de deterioro cognitivo y el grado de incapacidad. Cuando el médico atiende a un paciente con diagnóstico de Parkinson tiene que tener en cuenta todos estos factores y deberá elegir el fármaco más adecuado con base a todo el arsenal terapéutico que existe

actualmente. En la Figura 1 se muestran las principales herramientas terapéuticas con las que se cuentan al momento de decidir el tratar a un enfermo con EP (León et al., 2007).

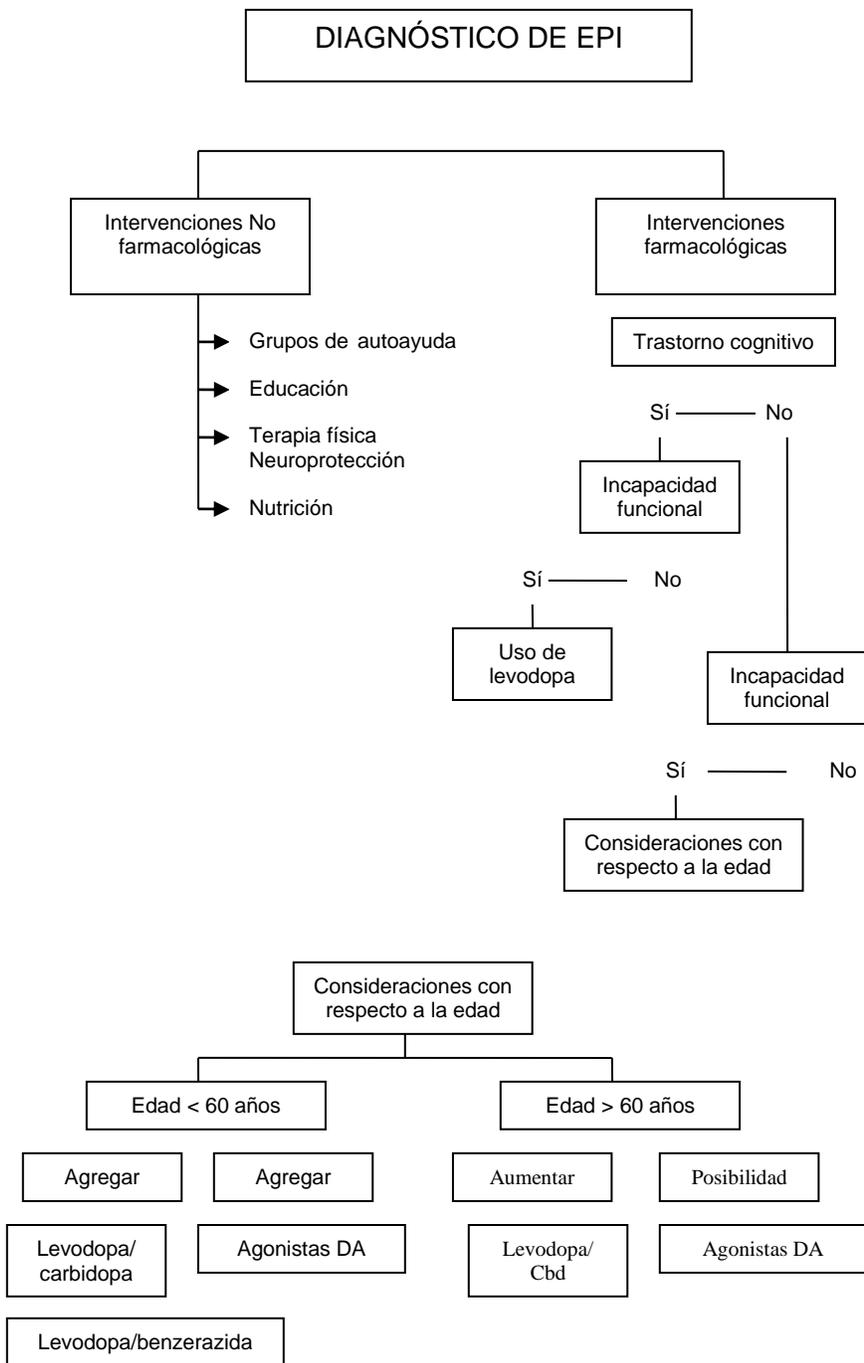


Figura 1 Algoritmo de estrategias terapéuticas en la enfermedad de Parkinson (León & Cuevas, 2007).

5.1 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

• TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento más comúnmente utilizado para la EP es el precursor de la dopamina, la L-DOPA, aminoácido neutro de cadena larga que se ha utilizado durante casi 40 años, siendo la droga más potente disponible para el alivio de los síntomas motores, generalmente para la bradicinesia. Casi siempre se administra con un inhibidor de la descarboxilasa periférica para prevenir la formación de la dopamina en los tejidos periféricos y una catecolamina-O-metil transferasa (COMT) para evitar su rápida metabolización. La dopamina puede seguir varias vías de metabolización: transformarse en noradrenalina y adrenalina o por acción de la MAO-B oxidarse y terminar acumulada como ácido homovanílico (en esta vía predomina la dopamina sináptica). En el catabolismo de la dopamina extraneural, ésta se metila a través de la catecol-orto-metil transferasa (COMT) y se acumula como 3-metoxitiramina, que finalmente es oxidada a ácido homovanílico, por esto, inhibiendo la MAO-B o la COMT habrá más dopamina disponible en la sinapsis (León & Cuevas, 2007; Lépori, 2005; Toulouse & Sullivan, 2008).

A pesar de que la respuesta a la levodopa es muy buena y estable en los primeros 2 a 5 años de la EP, un gran porcentaje de los pacientes, aproximadamente el 50% presentarán complicaciones motoras por el uso de este fármaco (Lépori, 2005).

Los síntomas que responden muy poco a la levodopa, considerados actualmente como no dopaminérgicos, son las alteraciones del habla, de la deglución, la salivación y sudoración excesivas, alteraciones esfinterianas y las caídas súbitas, sobre todo en etapas tardías. Estas últimas pueden incluso aumentar con el uso de la levodopa, ya que cuando el paciente siente menos discinesias, trata de caminar más y se producen más caídas (León & Cuevas, 2007).

Existen controversias en cuanto a cuándo iniciar el tratamiento con la levodopa, ya que existen corrientes que dicen que si se inicia de forma temprana los pacientes presentarán en forma temprana también los efectos indeseables como las discinesias y fluctaciones motoras, entre otros.

Los pacientes más jóvenes, con una expectativa de vida más prolongada, son particularmente propensos a desarrollar complicaciones motoras del tratamiento a largo plazo con levodopa y, por lo tanto, se pueden beneficiar con la postergación del inicio de la terapia con este medicamento. En tales casos, selegilina sola o asociado a anticolinérgicos o amantadina, puede ser una opción válida en pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad. La progresión de la enfermedad, tarde o temprano hará necesario el uso de medicaciones más efectivas y de mayor potencia, como la levodopa. En individuos jóvenes, en los que la incapacidad producida por la enfermedad es tal que puede llegar a afectar su aptitud social o laboral, es necesario en ocasiones iniciar el tratamiento con levodopa. Sin embargo, los riesgos potenciales de ésta pueden atenuarse apelando a estrategias combinadas con agonistas dopaminérgicos, que permiten mantener la dosis de levodopa en niveles bajos. La introducción de éstos últimos produjo un cambio significativo en el tratamiento de la EP debido a que estos agonistas selectivos presentan buena tolerabilidad en los pacientes y por consiguiente se incluye en algunos esquemas iniciales de tratamiento de la enfermedad (León & Cuevas, 2007; Lépori, 2005)

Los inhibidores de la MAO-B a veces son útiles como monoterapia para la enfermedad de Parkinson de aparición temprana y también se pueden utilizar en conjunción con la terapia de L-DOPA. Reducen el metabolismo intraneuronal de la dopamina, mejorando los efectos antiparkinsonianos de la L-DOPA y permitiendo una reducción de la dosis (Toulouse & Sullivan, 2008).

En pacientes de edad más avanzada los cuales tienen una expectativa de vida más reducida, es quizás innecesario postergar el uso de medicaciones sintomáticas altamente efectivas como la levodopa. En estos pacientes también se debe evitar el uso de anticolinérgicos y eventualmente de los agonistas dopaminérgicos, ya que estos son más susceptibles a los efectos colaterales centrales (León & Cuevas, 2007).

- **TERAPIA QUIRÚRGICA**

- a) **ABLACIÓN QUIRÚRGICA DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS DEL CEREBRO.**

Antes de la introducción de L-DOPA, el tratamiento principal para EP era quirúrgico, la ablación quirúrgica de estructuras profundas del cerebro como la talamotomía y la palidotomía. La talamotomía fue un eficaz tratamiento para la reducción del temblor contralateral y a veces todavía se utiliza para esta indicación, mientras que la palidotomía para mejorar con grados variables de éxito los síntomas motores. Estos procedimientos fueron casi totalmente abandonados con la introducción de L-DOPA, aunque, recientemente la palidotomía unilateral ha resurgido como una opción en el tratamiento de los temblores contralaterales y la discinecia. A pesar de que han demostrado ser eficaces para el control de los síntomas cardinales de la EP en pacientes cuidadosamente seleccionados, e incluso a veces más que la medicación, estas lesiones unilaterales se limitan al lado contralateral de la lesión y carecen de efectos a larga duración sobre los problemas de la marcha y el equilibrio, además de que se asocia con severos efectos secundarios cognitivos y psiquiátricos. Finalmente, sólo una pequeña proporción de pacientes son susceptibles a la intervención quirúrgica (Toulouse & Sullivan, 2008).

b) ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

Durante los últimos años ha surgido este nuevo tratamiento para la EP, el cual consiste en enviar impulsos eléctricos de alta frecuencia a través de electrodos implantados en estructuras profundas del cerebro. Entre las ventajas se encuentran: su relativa fácil de manipulación, la forma y la ubicación de los electrodos puede ser optimizada; la frecuencia, anchura e intensidad del impulso eléctrico también pueden ser moduladas, se puede aplicar a ambos lados del cerebro, y en contraposición a la ablación quirúrgica, no destruye la zona objetivo. Sin embargo, se asocia a graves efectos adversos, incluida la hemorragia cerebral, infartos, convulsiones y la muerte del paciente. Por último, en cuanto a las terapias quirúrgicas, sólo el 5 a 10% de los pacientes son susceptibles a este tipo de intervención (Toulouse & Sullivan, 2008).

5.2 TERAPIA NEUROPROTECTORA

La Neuroprotección ofrece una forma de preservar las neuronas que quedan y administrándose en combinación con los tratamientos farmacológicos sintomáticos mejoraría el resultado a largo plazo de los pacientes con EP.

Varios compuestos han sido investigados, pero ninguno tiene todavía cumplido con los requisitos de un verdadero neuroprotector: compuesto que podría preservar las neuronas restantes y detener la progresión de la enfermedad (Toulouse & Sullivan, 2008).

• AGENTES ANTIOXIDANTES

Se sabe que las neuronas DA son particularmente sensibles al estrés oxidativo debido a que el metabolismo de la dopamina genera altos niveles de ERO (especies reactivas del oxígeno), éstos suelen ser biotransformados en una célula sana; sin embargo, un desequilibrio entre la producción y la biotransformación de las ERO puede llevar rápidamente a la

toxicidad celular, por ello, se han investigado varios antioxidantes y sus propiedades neuroprotectoras.

a) SELENIO

El selenio es un oligoelemento que ha demostrado tener propiedades antioxidantes. Éste se incorpora en la selenocisteína, parte integral del metabolismo de glutatión peroxidasa y selenoproteínas, proteínas involucradas en la desintoxicación de radicales libres. Los suplementos dietéticos de selenio han demostrado proteger de manera eficiente al sistema nigroestriatal de la neurodegeneración. Sin embargo, las dificultades para medir con precisión los niveles de selenio en los humanos impide el desarrollo de estudios de neuroprotección (Toulouse & Sullivan, 2008).

b) VITAMINAS

Como se mencionó anteriormente las vitaminas C y E son antioxidantes naturales y se cree que éstas actúan como captadores de radicales primarios. Sin embargo, no se sabe si las formas sintéticas penetran la barrera hematoencefálica (BHE) por lo que los suplementos dietéticos no podrían ser una opción como fuente fiable de antioxidantes (Toulouse & Sullivan, 2008).

c) ENZIMA Q10

Se han reportado niveles reducidos de coenzima Q10 en las mitocondrias de las plaquetas de pacientes de Parkinson y también, a partir de estudios postmuerte, se ha determinado que su actividad está reducida en la sustancia nigra de estos enfermos. Esta coenzima tiene actividad antioxidante, ya que es un componente intrínseco de la cadena respiratoria mitocondrial como aceptor de electrones para los complejos I y II, funcionando también como incrementador de ATP. Los datos experimentales en modelos celulares y animales sugieren que la CoQ10

tiene una fuerte propiedad neuroprotectora. Sin embargo, debido a resultados contradictorios de los diferentes ensayos clínicos, no está claro si este efecto se replicaría en los seres humanos (León & Cuevas, 2007; Tolouse & Sullivan, 2008).

- **NICOTINA**

La observación de que el tabaquismo está inversamente correlacionada con el riesgo de desarrollar EP sugiere, que los productos químicos presentes en humo de los cigarrillos podrían proporcionar alguna forma de neuroprotección. La nicotina es un alcaloide importante encontrado en el tabaco y ha sido el foco de muchos estudios de neuroprotección, se ha visto que estimula las neuronas dopaminérgicas, inhibe la formación de fibrillas de alfa-sinucleína, mejora los síntomas de la EP y puede mejorar la función cognitiva estimulando los receptores nicotínicos. Por otro lado, el tabaco acelera la atrofia cerebral, reduce perfusión, aumenta el estrés oxidativo y ocasiona infartos silentes e inflamación. Varios ensayos clínicos aleatorizados realizados con parches de nicotina no han mostrado mejoría sintomática en pacientes con EP (Campdelacreu, 2012; Tolouse & Sullivan, 2008).

- **INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA B**

La monoamino oxidasa cataliza la desaminación oxidativa de monoamino neurotransmisores en los sistemas nerviosos central y periférico tales como dopamina, noradrenalina y serotonina. Se han descrito dos isoformas, la MAO-A y MAO-B; la primera es responsable de la desactivación de las catecolaminas circulantes y de la desaminación de los neurotransmisores de monoamina. Su inhibición tiene algunos beneficios en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, sin embargo, está contraindicado en el tratamiento de la EP debido a sus numerosos efectos secundarios (Tolouse & Sullivan, 2008).

La MAO-B es la isoforma predominante de MAO y es particularmente importante para la descomposición de la dopamina. Sin embargo, la desaminación de la dopamina produce aldehídos potencialmente tóxicos y ERO. Debido a que la MAO-B es la isoforma predominante en los ganglios basales y también, por causa de la gliosis, sus niveles generales son elevados en el cerebro de los pacientes con EP, la inhibición selectiva de ésta ha sido investigada como un tratamiento adjunto con L-DOPA. Existen dos inhibidores irreversibles de la MAO-B muy conocidos: selegiline y rasagiline.

- a) El selegiline ha sido probado por sus efectos neuroprotectores en una variedad de entornos tanto *in vitro* como *in vivo*. Se ha demostrado que protege a las células neuronales de la toxicidad de MPTP, del estrés oxidativo y de la excitotoxicidad, además de estimular la liberación del factor neurotrófico. Sin embargo, si bien en estudios *in vitro* y en estudios en modelos animales han sido positivos en cuanto al efecto neuroprotector, la mayoría de los estudios clínicos no lo han revelado.

- b) El rasagiline es un inhibidor irreversible de la MAO-B de segunda generación. Al igual que el selegiline, se ha demostrado que tiene potentes efectos neuroprotectores en una variedad de entornos experimentales. Se ha visto que el rasagiline protege a las células neuronales *in vivo* de la toxicidad del MPTP y 6-OHDA, mejora la actividad de la superóxido dismutasa reduciendo el estrés oxidativo, mejora la expresión neurotrófica y promueve la supervivencia de neuronas mesencefálicas fetales.

A pesar de los resultados prometedores en modelos de neurodegeneración, los efectos neuroprotectores de los inhibidores de la MAO son difíciles de identificar y pueden ser sutiles ya que los beneficios sintomáticos son casi imposibles de separar (Toulouse & Sullivan, 2008).

- **ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO**

El tratamiento con el bloqueador de los canales de calcio con isradipino Cav1.3, ha ofrecido una protección significativa contra la neurodegeneración inducida por rotenona, 6-OHDA y MPTP el cual, generalmente se administra en ratones por medio de inyección intraperitoneal y en algunos casos la administración subcutánea. Este tratamiento ofrece una nueva vía para la neuroprotección y ampliar la ventana terapéutica para los pacientes con EP (Toulouse y Sullivan, 2008).

- **FACTORES NEUROTRÓFICOS**

Los factores neurotróficos son proteínas que actúan para dirigir el desarrollo del sistema nervioso y mantener las neuronas en el animal maduro. Pueden actuar como neuroprotectores, detener la degeneración a las células dañadas o permitir que se formen nuevas neuronas en un tejido que ha sido lesionado. El factor que destaca es el GDNF, el cual, se explica a continuación.

- a) **FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DE LA LÍNEA CELULAR GLIAL (GDNF)**

Es una sustancia endógena crucial para el desarrollo y sostén de las neuronas dopaminérgicas. Existen varios ensayos clínicos con GDNF, que han encontrado mejorías sintomáticas y aumento en la señal dopaminérgica estriatal. Aunque algunos estudios son prometedores, existen otros que no confirman los beneficios de los anteriores, incluso algunos pacientes han desarrollado anticuerpos bloqueadores de GDNF, despertando inquietud respecto a la función del factor endógeno, lo cierto es que son necesarios más estudios para validar su potencial (León & Cuevas, 2007; Toulouse y Sullivan, 2008).

- **OTRAS ESTRATEGIAS NEUROPROTECTORAS**

En los últimos años, varias estrategias neuroprotectoras han sido exploradas para contrarrestar la pérdida de neuronas en una variedad de trastornos,

algunas de ellas han mostrado efectos marginales beneficiosos, mientras que otros son más prometedores (Toulouse y Sullivan, 2008).

a) EJERCICIO

Existe evidencia que el esfuerzo físico podría ser beneficioso en una variedad de enfermedades neurodegenerativas en las que se incluyen la EP, la enfermedad de Alzheimer y los accidentes cerebrovasculares. A nivel molecular, el ejercicio ha demostrado promover la expresión de factores neurotróficos incluyendo el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF), entre otros. Investigaciones recientes utilizando el modelo de rata hemiparkinsonianas 6-OHDA mostraron que la actividad física puede ser beneficiosa en la EP, sugiriendo que la terapia física al inicio de la enfermedad podría ser ventajoso para los pacientes y proveer una forma de beneficio neuroprotector. En general, aunque está claro que se necesitan más estudios, la terapia física sigue siendo una modalidad neuroprotectora potencial.

b) RESTRICCIÓN DIETÉTICA

Evidencia acumulada durante los últimos 10 años sugiere que la reducción en la ingesta de calorías podría tener efectos neuroprotectores. Los experimentos llevados a cabo en varios modelos animales han demostrado que la restricción calórica aumenta la vida útil de los animales y reduce la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad. Se demostró que la restricción calórica induce la expresión de factores neurotróficos tales como BDNF y GDNF que podrían mediar en parte los efectos neuroprotectores. Estos estudios en modelos animales han sido corroborados por estudios epidemiológicos que muestran que el alto consumo de calorías se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EP. Son necesarios estudios más rigurosos para confirmar este vínculo y establecer la duración necesaria de la restricción para el desarrollo de un efecto beneficioso. Detalles de los

mecanismos moleculares también necesitan ser investigados, sin embargo, la restricción calórica posiblemente podría convertirse en una estrategia neuroprotectora.

c) TERAPIA DE REEMPLAZO CELULAR

Debido a que EP es causada por la pérdida selectiva de una población discreta de neuronas, la sustitución de estas células por el trasplante se considera como una terapia potencial. Para lograr la recuperación funcional óptima con efectos secundarios mínimos, las neuronas DA trasplantadas deben establecer nuevas sinapsis e integrarse en los circuitos locales, además de realizar la liberación de dopamina de una manera apropiada y sensible. La liberación coordinada y la captación de dopamina es esencial para la función motora normal. Las terapias de reemplazo celular son todavía experimentales y nuestro conocimiento sobre las preparaciones de células óptimas, la aplicación apropiada y qué pacientes responderán mejor es actualmente muy limitado. Los esfuerzos de investigación en curso se espera que ayuden para perfeccionar la técnica, dando lugar a una terapia más eficaz (Toulouse y Sullivan, 2008).

CAPÍTULO 6. RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LOS ÁCIDOS OMEGA 3.

6.1 LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 (n-3 AGPIs): DESCRIPCIÓN Y FUNCIONES

Los ácidos grasos omega 3 (n-3 AGPIs) son ácidos grasos polinsaturados que se encuentran en tres principales formas en los alimentos: ácido eicosapentaenoico (20:5 omega 3, EPA), ácido docosahexaenoico (22:6 omega 3, DHA) y alfa linolénico (18:3 omega 3, α -ALA). Los EPA, DHA, y ALA son ácidos grasos esenciales, es decir, se requieren ingerir por la dieta ya que el organismo no los sintetiza. Entre las fuentes más ricas de n-3 AGPIs de cadena larga, incluyendo al EPA y DHA, se encuentran los aceites del salmón, atún y sardinas, entre otras variedades que viven principalmente en aguas frías. La diferencia en el contenido de los n-3 AGPIs en los alimentos marinos dependerá de la especie de pescado, el lugar y la época de captura, así como del proceso industrial al que se someta. El contenido de lípidos en las partes comestibles de los alimentos marinos puede variar desde un poco menos de 0.5% hasta 25%. El lugar y época de captura producen grandes cambios en el contenido de n-3 AGPIs del aceite, aun cuando se trate del mismo pescado: conforme la temperatura del agua disminuye aumenta el grado de insaturación de los AG en los que tejidos para compensar la reducción de fluidez de las membranas debida a la baja temperatura (Castellanos & Rodríguez, 2015; Castro, 2002).

La importancia de los n-3 AGPIs en el mantenimiento general del estado de salud es ampliamente aceptada, muchos estudios han asociado efectos benéficos con un alto consumo de éstos en diversas condiciones, tales como las enfermedades cardiovasculares, la depresión y la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones en humanos las variedades EPA y DHA son las que han demostrado tener mayores efectos en comparación con la forma ALA, no obstante, su ingesta es de gran importancia para la salud (Castellanos & Rodríguez, 2015)

Los n-3 AGPIs son esenciales para un adecuado desarrollo y funcionamiento del cerebro y del sistema nervioso. Se concentran en la retina y en la corteza cerebral, y tienen la capacidad de corregir problemas visuales y cerebrales en pacientes con deficiencia. Muchos aspectos de ubicación, ansiedad, habilidad de aprendizaje, memoria y función de retina, se ven favorecidos con el consumo de éstos. Además, son precursores de compuestos hormonales como los prostanoïdes (prostanglandinas y tromboxanos) que facilitan la transmisión de mensajes en el sistema nervioso central (Castro, 2002).

Se plantea que en los humanos la biosíntesis de estos ácidos grasos se lleva de la siguiente manera: el eicosapentaenoico (EPA n-3), docosahexaenoico (DHA n-3) y el araquidónico (ARA n-6), empiezan a partir de los ácidos grasos de 18 carbonos: el Linoleico y el alfa linolénico. Más específicamente el ALA es inicialmente desaturado por Δ -6 desaturasa antes de someterse a la elongación y entrar a una segunda desaturación (Δ -5 desaturasa) para formar EPA. Como resultado de los pasos de desaturación y elongación adicional de EPA, 24:6 n-3 puede ser transferido desde el retículo endoplásmico al peroxisoma para formar DHA mediante la reacción de β oxidación, como se observa en la Figura 2 (Coronado, *et al.*, 2006; Bousquet, 2011).

El hígado tiene una mayor capacidad que el cerebro para la conversión de ALA, que sigue siendo la principal fuente de DHA no dietética. Sin embargo, a pesar de la eficacia del hígado para desaturar y elongar ALA, los estudios *in vivo* han demostrado que la eficacia de esta vía endógena para el suministro de DHA en el cerebro es más bien limitada en comparación con la ingesta dietética de DHA preformado, así como también se ha demostrado que casi todo el suministro de ALA a la dieta es dirigida hacia la β oxidación con la finalidad de servir como energía o fuente de carbono, y muy poco se convierte en una cadena más larga de AGPI (Bousquet, 2011) .

Todas las membranas celulares contienen bicapas lipídicas y son impermeables a las moléculas cargadas, de tal forma que, para que ocurra la comunicación entre

células y compartimientos, se requieren transportadores proteicos o receptores que estén embebidos en esta doble capa. Además, se observa un mecanismo de fluidez que propicia el movimiento lateral de las proteínas y la invaginación, lo que permite la endocitosis y la exocitosis. Esta fluidez requiere ácidos grasos de cadena larga que además tengan insaturaciones, ya que los saturados disminuyen esta característica vital (Coronado, et al., 2006).

En la sangre los ácidos grasos se pueden incorporar en triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol a través de la unión con las proteínas plasmáticas como albúmina, de la que se disocian para posteriormente penetrar la barrera hematoencefálica (BHE). Aunque todavía es controversial, los AGPIs unidos a la albúmina son la principal fuente ocupada por el cerebro, una vez en éste, son convertidos por la acil-CoA sintetasa en acil-CoA y luego preferentemente se esterifican en fosfolípidos a través de la tranferasa- acil CoA. Se estima que más del 90% de los AGPIs liberados son rápidamente re-esterificados y vuelven a la bicapa de fosfolípidos. Parte de los AGPIs libres o restantes, suministran energía a las células a través de la β -oxidación en la mitocondria, o bien, son involucrados como mensajeros de lípidos que pueden desencadenar cascadas de señalización intracelular, incluyendo la apoptosis, procesos inflamatorios y la proliferación. Debido a su amplio espectro de actividad, los n-3 AGPIs se reconocen como potentes agentes para la prevención, así como el tratamiento de numerosas cuestiones relacionadas con la salud, que van desde los trastornos cardiovasculares a enfermedades neurodegenerativas (Bousquet, 2011).

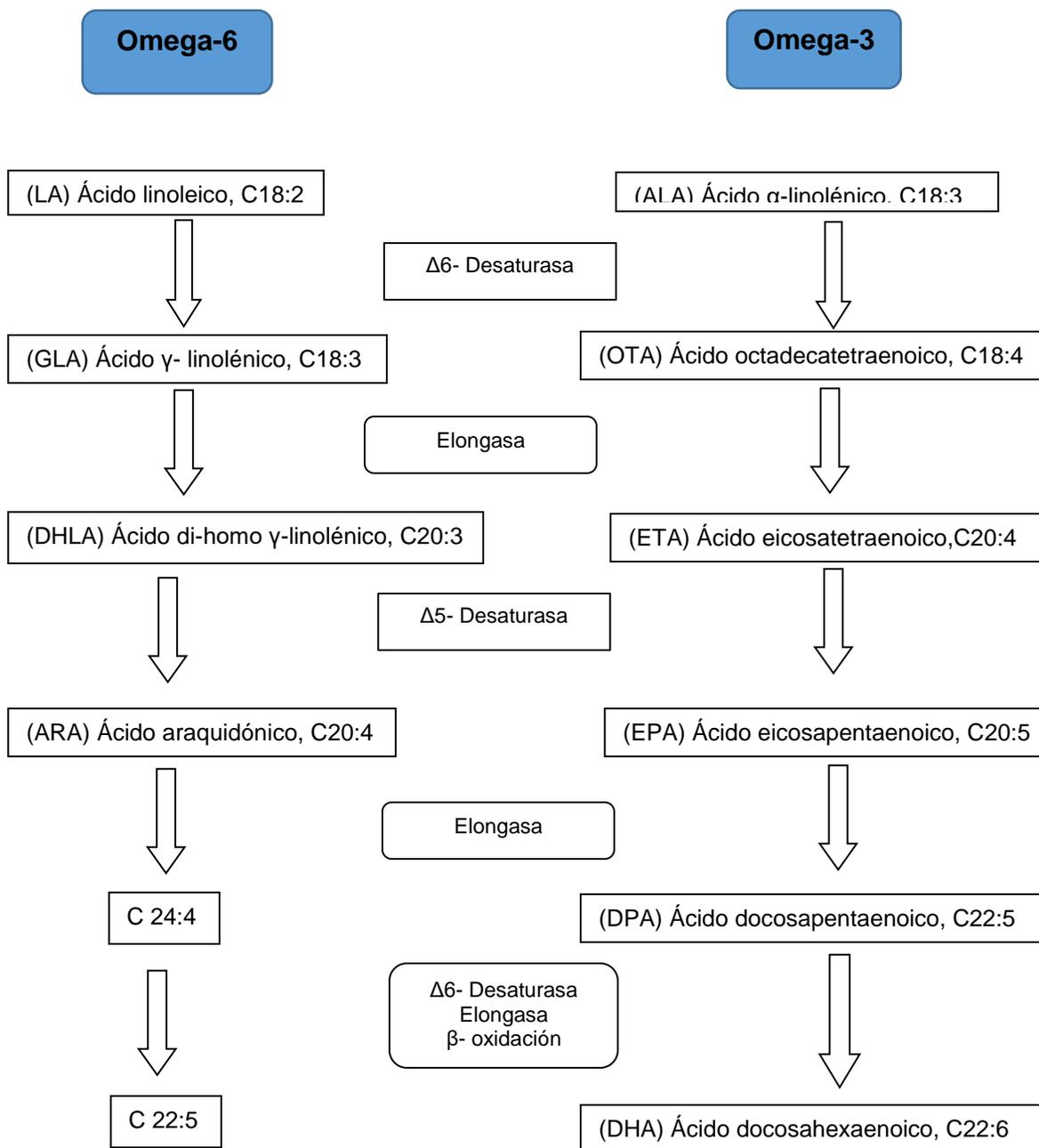


Figura 2 Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados (Modificada de las referencias de Coronado *et al*; 2006 y Bousquet, 2011).

6.2 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y POST MORTEM VINCULANDO n-3 AGPIs y EP

Existen pocos estudios epidemiológicos y post mortem que relacionen a los n-3 AGPIs con la enfermedad de Parkinson, sin embargo, en ellos se ha encontrado relación entre los hábitos alimentarios y la incidencia de la enfermedad. Bousquet (2011) recopila y hace mención de estudios que engloban esta relación, entre los cuales se encuentran los siguientes:

- Gao y colaboradores en el 2007 publicaron un estudio prospectivo de seguimiento basado en cuestionarios alimentarios respondidos por 131, 368 participantes, se asoció la dieta mediterránea (compuesta tradicionalmente por verduras, frutas y pescado) con una menor incidencia de EP; sin embargo, no se identificó específicamente a los n-3 AGPIs como factor protector, pero se cree que como el pescado es la fuente principal de los n-3 AGPIs de cadena larga, es probable que el DHA y el EPA hayan jugado un papel importante.
- De Lau y colaboradores en el 2005, evaluaron el riesgo de desarrollar EP mediante la aplicación de un cuestionario sobre la ingesta de ácidos grasos, en más de 5,000 personas, dando como resultado después de 6 años de seguimiento, un menor riesgo de EP con un alto consumo de n-3 AGPIs. Sin embargo, a pesar de la información arrojada ésta tiene que ser confirmada a través de más estudios que proporcionen argumentos clínicos sobre el papel de la ingesta alimentaria de los n-3 AGPIs en la enfermedad de Parkinson.
- Julien (2006) comparó los perfiles de ácidos grasos corticales de pacientes con EP con controles emparejados por la edad. Los sujetos habían recibido levodopa y en la mayoría de los casos desarrollado complicaciones motoras. Los pacientes de EP con estas complicaciones obtuvieron los niveles más altos de ARA cerebral y de n-6 AGPIs en comparación con los pacientes que no habían sufrido de los efectos secundarios de la levodopa. Además de esto

Julien y colegas evaluaron los perfiles de ácidos grasos corticales de primates tratados con MPTP. Los monos parkinsonianos tratados con levodopa tuvieron mayor cantidad de ARA, ácido docosapentaenoico (DPA) n-6, y niveles de n-6 AGPI, mientras que los niveles totales de DHA y n-3 AGPIs total se redujeron. Estas observaciones apuntan un aumento general de los n-6 AGPIs, así como un déficit cerebral de los n-3 AGPIs consiguientes a la denervación dopaminérgica. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que el efecto reductor de la levodopa en los n-3 AGPIs del cerebro puede contribuir a la aparición de discinesias. Dado que los monos tenían una dieta similar de ingesta de n-3 AGPIs antes del tratamiento con MPTP, se sugirió que los cambios observados se debieron a la interrupción del metabolismo de los ácidos grasos del cerebro o quizá en el transporte a través de la Barrera hematoencefálica (BBB).

Los datos epidemiológicos sugieren que la ingestión por medio de la dieta de AGPIs podría influir en el riesgo de EP. La comparación post-mortem indica que la EP per se y su tratamiento pueden alterar los niveles de AGPIs cerebrales. Dada la susceptibilidad de éstos al daño oxidativo, podría conducir a la peroxidación lipídica y al ciclo redox, y posiblemente compensada por una mayor ingesta de n-3 AGPIs (Bousquet et al., 2011). En general Bousquet comenta que estos estudios promueven un fuerte vínculo entre la EP y la alteración del metabolismo normal de los AGPIs del cerebro, y apoya la idea de que dietas ricas en n-3 pueden ser beneficiosas para los pacientes con EP

6.3 ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA EP

6.3.1 SÍNTOMAS MOTORES

Aún no existe evaluación clínica formal que sustente el impacto de los n-3 AGPIs con los síntomas motores en pacientes de EP. Sin embargo, el efecto sintomatológico de DHA en la EP se ha podido extrapolar a partir de estudios en monos expuestos a la neurotoxina MPTP. En el estudio de Samadi *et al.* (2006) se evaluó el potencial sobre una alta dosis de DHA con el fin de reducir las discinesias inducidas por levodopa en monos; sin embargo, no se observó algún efecto del tratamiento en el grupo control, integrado por monos MPTP solo tratados con DHA y que no recibieron levodopa para aliviar su condición. (Bousquet et al., 2011).

6.3.2 SÍNTOMAS NO MOTORES

En el primer capítulo se mencionó que además de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, existen otros que incluyen alteraciones del sueño, fallos del sistema autonómico, trastornos del estado de ánimo, así como déficits cognitivos.

La ingesta de ácidos grasos se asoció por primera vez con los trastornos de ánimo y síntomas de depresión a través de análisis epidemiológicos, y estos fueron respaldados con la observación de un menor contenido de n-3 AGPIs en las membranas de los eritrocitos en pacientes con depresión. Un estudio (piloto doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo) realizado por Da Silva y su equipo en el 2008 observó la relación entre la suplementación de n-3 AGPIs directamente en pacientes con EP; los pacientes que tomaban aceite de pescado con o sin antidepressivos mostraron mejoras en los síntomas depresivos según la cuantificado en las escalas MADRS y CGI-Depresión. Los estudios de n-3 AGPIs en pacientes con depresión han tenido en su mayoría resultados positivos, sin embargo, algunos otros informan una falta de mejoras clínicamente significativas en comparación con el placebo (Da Silva *et al.*, 2008; Bousquet et al., 2011).

El consumo de n-3 AGPIs provenientes del pescado está asociado con un menor riesgo de desarrollar demencia. Un ensayo clínico realizado por Yurko- Mauro en el 2010 muestra que el tratamiento con DHA mejora el rendimiento cognitivo en individuos sanos mayores de 55 años de edad, sin embargo, no se obtuvieron los mismos resultados con personas que padecen EA, por lo que los resultados cognitivos solo se informan en casos preclínicos, y es por ello la importancia de un tratamiento temprano en las enfermedades neurodegenerativas. Debido a la alta prevalencia de alteraciones cognitivas en la EP es probable que los pacientes se puedan beneficiar cognitivamente en las primeras etapas de la enfermedad con los n-3 AGPIs (Bousquet et al., 2011).

6.3.3 EFECTOS DE LOS n-3 AGPIs EN DISCINESIAS INDUCIDAS POR LEVODOPA

Samadi y colaboradores (2016) estudiaron el efecto de DHA en las discinesias inducidas por levodopa en monos tratados con MPTP. Los resultados sugieren que el tratamiento con DHA reduce significativamente las discinesias sin alterar el efecto anti-parkinsoniano de la terapia con levodopa.

Existe otro estudio de los años 80 que fue diseñado principalmente para aliviar los síntomas psiquiátricos en pacientes esquizofrénicos quienes fueron suplementados con una mezcla de ácido linoleico y ALA o, sólo con ALA. Los pacientes resultaron ser menos discinéticos. También se conocen estudios donde las complicaciones motoras en ratones inducidas por el haloperidol fueron atenuadas de manera similar con altas dosis de DHA (Bousquet et al., 2011).

CAPÍTULO 7. LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA DIETA Y EL SISTEMA DE NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICO

La regulación de la sinapsis dopaminérgica involucra al monoamino transportador vesicular 2 (VMAT2) y al transportador de dopamina (DAT), localizados respectivamente en la vesícula sináptica y en la membrana plasmática del compartimiento presináptico. El DAT intercede en el traslado de la DA, de la hendidura sináptica al componente presináptico nuevamente, mientras que el VMAT2 participa principalmente en el almacenamiento vesicular de monoaminas en las terminales del axón. Los receptores de la DA, subcategorizados en dos grandes familias: la D1 (D1y D5) y la D2 (D2, D3 y D4), se localizan principalmente postinápticamente aunque, D2 también se puede encontrar en las terminales presinápticas. Pacientes con EP presentan afectaciones de estos últimos componentes, y por consiguiente en ciertos sistemas dopaminérgicos en el cerebro. El DAT disminuye en el cuerpo estriado de los pacientes y el VMAT2 alcanza hasta el 61% en el putamen. Se ha demostrado por medio de imágenes de fluorodopa un aumento en la actividad monoaminérgica en la corteza frontal de los pacientes con EP. La patología de la EP se extiende a varias otras estructuras cerebrales tales como el núcleo basal de Meynert, locus coeruleus y las áreas corticales cerebrales en las cuales han sido reportados signos de neurodegeneración, así como cuerpos de Lewy.

El contenido de n-3 AGPIs en el cerebro, que depende en gran medida de la ingesta en la dieta, afecta a diversos elementos clave de la sinapsis dopaminérgica. Delion y colaboradores (1996) observaron que las ratas alimentadas con una dieta deficiente de ALA demostraron niveles disminuidos de DA en la corteza frontal y en menor medida en el cuerpo estriado, mientras que los niveles de serotonina y noradrenalina permanecieron sin cambios, lo que sugiere que una dieta crónica deficiente en linolénico afecta específicamente a los sistemas monoaminérgicos. Otros estudios han revelado disminuciones significativas de receptores D2 y una abundancia de VMAT2 en la corteza frontal y

un decremento de transportador el núcleo accumbens en ratas alimentadas con una dieta deficientes de n-3 AGPIs.

Al parecer la concentración de n-3 AGPIs afecta la actividad dopaminérgica en la parte basal del cerebro e influye en la sintomatología de la enfermedad y en la respuesta del tratamiento dopaminérgico (Bousquet et al., 2011).

CAPÍTULO 8. PROPIEDADES NEUROPROTECTORAS DE LOS n-3 AGPIs: EVIDENCIA DE ESTUDIOS EN ANIMALES

Se han demostrado efectos benéficos con la suplementación de los n-3 AGPIs a largo plazo en modelos de roedores con parkinsonismo. Los efectos observados reflejan el posible beneficio de los n-3 AGPIs en pacientes diagnosticados tempranamente y mostrar el potencial para retrasar la aparición de síntomas de la EP.

Una suplementación dietética de n-3 AGPIs por 10 meses protegió a ratones de la depleción estriatal causada por la administración de la neurotoxina MPTP. El consumo a largo plazo de n-3 AGPIs también mitigó las disminuciones del receptor nuclear Nurr1 y del transportador DAT ARNm inducidas por MPTP. (Bousquet et al., 2011).

Experimentos con ratones transgénicos llamados Fat-1 los cuales convierten n-6 AGPIs en n-3 AGPIs y por lo tanto están dotados genéticamente con la capacidad única de producir éstos últimos, revelan que los niveles de DHA cerebral se correlacionan con varios marcadores nigrales tales como Nurr1, DAT y tirosina hidroxilasa (TH) positivas en los ratones Fat-1 tratados con MPTP. Estos dos distintos enfoques sugieren que un aumento cerebral de n-3 AGPIs, ya sea exógeno (suplementación de la dieta) o endógeno (fat-1 transgen) puede proteger de los efectos perjudiciales de la exposición de MPTP sobre el sistema dopaminérgico. Un alto consumo de n-3 AGPIs a través de la ingesta alimentaria es mucho más eficaz para aumentar el contenido cerebral de n-3 AGPIs y proteger al sistema nigroestriatal contra la neurotoxicidad por MPTP (Schapira et al., 2010).

A pesar de que existen algunas discrepancias, las observaciones preclínicas en modelos de EP con roedores apuntan a un impacto benéfico de los n-3 AGPIs, sin embargo, se debe tomar en cuenta que ninguno de los modelos animales disponibles replica todas las características de la EP, por lo que es complicado extrapolar los resultados de los n-3 AGPIs en los pacientes, además de que este

ejercicio debe realizarse con precaución. Una cuestión importante es la dificultad para extrapolar las dosis diarias del ratón al humano debido a las diferencias metabólicas y al equilibrio de energía (ingesta versus gastos). Aunque las dosis administradas a los animales parecen bastantes altas, es más apropiado comparar las dosis en función de la ingesta total de calorías por día en lugar del peso. A pesar de los resultados positivos con roedores existe un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado por Quinn y colaboradores en el 2010, que concluye que la suplementación con DHA no tiene efecto sobre la tasa de deterioro cognitivo y funcional en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que no importando los sólidos y fiables datos preclínicos así como los efectos de los n-3 AGPIs en la enfermedad de Alzheimer, podrían diferir en gran medida en la patología humana (Bousquet et al., 2011).

8.1 MECANISMOS DE ACCIÓN SUBYACENTES A LOS EFECTOS DE n-3 AGPIs

Se cree que los n-3 AGPIs, pueden ser beneficiosos en varios niveles del proceso de la degeneración neuronal observada en la EP. Además de su papel en la fluidez de la membrana, la liberación de n-3 AGPIs dentro de la célula puede promover mecanismos de acción relacionados con los factores neurotróficos, estrés oxidativo, la apoptosis y la inflamación.

- **FACTORES NEUROTRÓFICOS**

El efecto modulador de los n-3 AGPIs en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y en el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) ha generado una considerable atención. Como se mencionó anteriormente, el aumento del BDNF y su receptor ha sido identificado como un mecanismo potencial de acción subyacente al efecto benéfico de los n-3 AGPIs en los ratones tratados con MPTP. Consistente con el impacto de los n-3 AGPIs

sobre la regulación de BDNF, los ratones alimentados con una dieta deficiente en ALA mostraron una disminución en el contenido estriatal de BDNF.

Se ha planteado que la administración de n-3 AGPIs podría ser una estrategia atractiva para estimular la producción de BDNF cerebral debido a la observación de la disminución de los niveles post-mortem de BDNF en los cerebros de pacientes con EP (Bousquet et al., 2011).

- **ESTRÉS OXIDATIVO Y APOPTOSIS**

Los n-3 AGPIs también tienen la capacidad de regular varios genes asociados con el estrés oxidativo, la apoptosis, así como la señalización y división celular. Varios estudios han reportado las propiedades anti-oxidativas de los n-3 AGPIs. En animales alimentado con una dieta enriquecida con n-3 AGPIs se observa la modulación de la actividad de la enzima antioxidante glutatión reductasa, así como una reducción en los niveles de proteínas oxidadas, del daño al ADN y de las especies reactivas de oxígeno (ERO, ROS). El DHA y su derivado la neuroprotectina-1 demostraron aumentar la regulación de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-XL, mientras que disminuían las proteínas proapoptóticas BAX, BID y BAD, todas implicadas en gran medida en los procesos de apoptosis observados en los cerebros de los pacientes con EP.

- **NEUROINFLAMACIÓN**

La EP se asocia con una respuesta neuro inflamatoria. A pesar de que la relación de la inflamación al proceso neurodegenerativo de la EP no está clara, la evidencia acumulada apunta hacia un papel central.

Las propiedades anti-inflamatorias de los n-3 AGPIs se explican mediante dos mecanismos, el primero: los n-3 AGPIs impiden el metabolismo de ARA a través de la competencia enzimática por ciclooxigenasas (coxs), como consecuencia un aumento de la proporción DHA:ARA disminuirá la producción

de potentes eicosanoides proinflamatorios como son las prostaglandinas de la serie 3. Además, el ácido eicosapentaenoico puede inhibir la oxigenación de ARA y por lo tanto su derivada producción inflamatoria. El segundo mecanismo para la acción anti-inflamatoria de los n-3 AGPIs surge de los mediadores derivados del DHA y EPA. Varios autores han informado que mediadores procedentes del EPA y del DHA, que pertenecen a las familias resolvin y protectin, son dotados de propiedades anti-inflamatorias.

De acuerdo a los datos recopilados y teniendo en cuenta la acción pleiotrópica de los n-3 AGPIs, es difícil precisar un mecanismo central molecular que sea la base del efecto de los n-3 AGPIs en la vía nigroestriatal, es por ello que son sumamente necesarios la elaboración de más estudios preclínicos (Bousquet *et al.*, 2011).

CAPÍTULO 9. INTERACCIONES ENTRE LA PROTEÍNA α -syn Y LOS n-3 AGPIs

Los cuerpos de Lewy se definen como agregados de proteínas intraneuronales de α -syn y constituyen una de las características neuropatológicas esenciales para el diagnóstico post-mortem de la EP. El patrón de propagación temporal de los cuerpos de Lewy sugiere que la enfermedad se origina en el intestino y del bulbo olfatorio, y posteriormente se propaga al caudal del tronco cerebral, así como al lóbulo temporal para alcanzar en última instancia, las estructuras del cerebro medio y las áreas corticales incluyendo el neocórtex prefrontal en la etapa tardía de la enfermedad (Bousquet *et al.*, 2011).

La α -syn es una proteína desplegada de 140 aminoácidos que puede formar agregados sobre el estrés oxidativo, así como deficiencia de la función proteasomal. Los agregados oligoméricos preceden a la formación de fibrillas, que representan el producto final del proceso de agregación. La multiplicación del gen α -syn conduce a la forma familiar de la EP, mientras que el polimorfismo dentro de este gen aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. La α -syn se encuentra principalmente en la terminal presináptica de las neuronas, pero también se pueden encontrar en otros tipos de células cerebrales tales como la microglia, los astrocitos y oligodendrocitos (Bousquet *et al.*, 2011)

La α -syn tiene un papel importante en el metabolismo de los ácidos grasos del cerebro y la comprensión de éste mismo a partir de una creciente evidencia in vitro. Este papel es conocido por ser específico y difiere entre los ácidos grasos. La α -syn puede interactuar y modular las enzimas claves de los lípidos que participan en la transducción de señales de los éstos. Se ha observado que la α -syn aumenta la actividad catalítica de las enzimas clave que escinden fosfolípidos, como la fosfolipasa C. En contraste, la α -syn tiene una acción inhibitoria sobre la fosfolipasa D tanto in vitro como in vivo. Golovko y colaboradores demostraron que la α -syn puede unirse al DHA aunque con baja afinidad. Las funciones de las proteínas de la sinucleína en la captación cerebral y en la incorporación de

fosfolípidos se investigaron utilizando el bloque de genes en ratones, sin embargo, no se observó algún efecto sobre la absorción de DHA, ni una mayor incorporación de éste en los fosfolípidos del cerebro y tampoco no hubo un aumento del volumen, mientras que para el metabolismo de ARA se observó lo contrario en estos ratones. Dado los resultados obtenidos, los autores discuten la posibilidad de que α -syn pueda facilitar la absorción cerebral de ARA a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Adicionalmente, también se ha señalado como un mecanismo potencial la alteración del metabolismo debido a la interacción α -syn con la acil-CoA sintetasa localizada en el retículo (Bousquet et al., 2011; Golovko et al. 2007).

El efecto contrario también es cierto; los n-3 AGPIs pueden tener un impacto directo en la proteína sinucleína. Un informe publica que los oligodendrocitos (OLN-93) transfectadas con un mutante (A53T) α -syn humano, fueron suplementados con DHA durante 3 días antes de ser sometidos a estrés oxidativo. Tal pretratamiento de DHA precipitó la formación de inclusiones de α -syn y por lo tanto mejoró la agregación de α -syn (Bousquet et al., 2011).

In vivo, los efectos de la dieta con n-3 AGPIs fueron identificados por primera vez a través de un estudio de la expresión de genes con ratas de 2 meses de edad alimentadas con una dieta enriquecida con DHA durante 1 mes. La α -syn mRNA cerebral mostró un aumento de 8 veces en las ratas alimentadas con DHA en comparación con los controles. También se observó que las ratas alimentadas con DHA o ALA mostraron una regulación positiva de los genes que codifican α y γ -syn. A pesar de los mencionados datos emergentes relacionando los AGPIs y el metabolismo de los lípidos con la α -syn, la contribución exacta de los n-3 AGPIs con la progresión de la α -sinucleinopatía sigue siendo poco clara. No obstante, este modelo específico de ratón α -syn, no se caracteriza por inclusiones de cuerpos de Lewy o pérdida de células, y por lo tanto representa una forma relativamente leve de α -sinucleinopatía.

Se necesitan estudios en modelos animales y celulares para aclarar el posible papel de los n-3 AGPIs en la EP como en las α -sinucleopatías, y específicamente identificar qué forma de α -syn es más tóxica, ya sea la forma oligomérica, fibrilar o la inclusión formada (Bousquet et al., 2011).

CONCLUSIONES

- La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en el mundo que afecta en su mayoría a las personas mayores de 50 años, ésta se ha ido incrementando hasta llegarse a convertir en un problema de salud mundial.
- No existe actualmente un tratamiento eficaz para la EP debido a que la etiología exacta de la enfermedad aún se desconoce.
- Se ha observado que existen diversos componentes genéticos y ambientales con una fuerte evidencia que constituyen factores tanto de riesgo para la obtención de la enfermedad de Parkinson, así como algunos con efecto protector contra esta, como son los pesticidas y el tabaco respectivamente.
- Los tratamientos actuales alivian únicamente los síntomas, no detienen la progresión de la enfermedad, y además la mayoría de ellos causan graves efectos secundarios a largo plazo.
- Se ha asociado un alto consumo de n-3 AGPIs con efectos benéficos en las enfermedades cardiovasculares, depresión, Alzheimer y Parkinson.
- Los n-3 AGPIs tienen la capacidad de regular varios genes asociados con el estrés oxidativo, la apoptosis, la señalización y división celular, implicados en la EP.
- Diversos estudios han relacionado el consumo de los n-3 AGPIs con una mejoría en los síntomas no motores de la EP como la depresión y la demencia. También se ha observado que en animales el tratamiento con DHA reduce las discinesias inducidas por la levodopa, así como un efecto neuroprotector, sin embargo, aún se desconoce si esto podría diferir en la patología humana.
- Es necesario realizar más estudios con animales y llevar a cabo ensayos clínicos para poder validar la relación que pueden tener los n-3 AGPIs tanto como efecto neuroprotector, así como en la mejoría de los síntomas de la EP y poder utilizarlo como una alternativa terapéutica complementaria.

- Aún se desconoce mucho sobre la Enfermedad de Parkinson, su etiología y por consiguiente sobre tratamientos, es prioridad seguir investigando acerca de la enfermedad.

ABREVIATURAS Y GLOSARIO

- ADN: ácido desoxirribonucléico responsable de contener toda la información genética de un individuo o ser vivo.
- AGPIs: ácidos grasos poliinsaturados también conocidos como PUFAS en inglés. Ácidos grasos que poseen más de un doble enlace en sus carbonos.
- AINE: antiinflamatorios no esteroideos, grupo de medicamentos ampliamente utilizados para el dolor, la inflamación y la fiebre.
- ALA: ácido α -linolénico, ácido graso poliinsaturado esencial de la serie omega-3.
- Amantadina: fármaco que aminora los síntomas de la enfermedad de Parkinson.
- BBB (Blod-brain barrier): barrera de permeabilidad altamente selectiva que separa la sangre que circula del fluido extracelular cerebral en el sistema nervioso central.
- BDNF: Factor Neurotrófico derivado del Cerebro, proteína que en los seres humanos, es codificada por el *BDNF* gen.
- BHE: barrera hematoencefálica, barrera de permeabilidad altamente selectiva que separa la sangre que circula del fluido extracelular cerebral en el Sistema Nervioso Central.
- CC: estudio caso y control. Los sujetos se seleccionan en función de que tengan (casos) o no tengan (control) una determinada enfermedad, o en general un determinado efecto.

- COMT: catecol-O-metil transferasa, enzima que degrada las catecolaminas como la dopamina, adrenalina y noradrenalina en los seres humanos.
- DA: dopamina, neurotransmisor que está presente en diversas áreas del cerebro, participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad, así como en la comunicación neuroendócrina.
- DAT: transportador de dopamina.
- DHA: ácido docosahexaenoico, ácido graso esencial de la serie omega-3.
- Discinesia: término utilizado para designar la presencia de movimientos anormales e involuntarios.
- EA: enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales.
- EPA: ácido eicosapentaenoico, ácido graso esencial de la serie omega-3.
- EPI: Enfermedad de Parkinson idiopática, de causa desconocida.
- ERO: ROS en inglés, especies reactivas del oxígeno.
- Estudios de cohorte: tipo de estudio observacional donde se realiza un seguimiento a un grupo de personas durante un periodo de tiempo con el objetivo de estudiar un acontecimiento. Una cohorte es un grupo de personas con una característica común, ejemplo: edad, sexo, ocupación..
- GDNF: Factor Neurotrófico derivado de la línea celular, sustancia endógena crucial para el desarrollo y sostén de las neuronas dopaminérgicas.

- Genes loci: un locus es el lugar específico del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia de ADN, como su dirección genética. El plural de locus es loci.
- Locus coeruleus: región anatómica en el tallo cerebral involucrada en la respuesta al pánico y al estrés.
- L-DOPA: levodopa, aminoácido neutro de cadena larga, precursor de la dopamina.
- MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg.
- MAO-B: Monoamino oxidasa B enzima que cataliza la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores- aminos.
- Modelo murino: cepas especiales de ratones para estudiar una enfermedad o afección humana, y la manera de prevenirla y tratarla.
- MPPP: 1- metil-4-fenil propionoxipiperidina, análogo sintético de la heroína.
- MPTP: neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina, su ingestión conlleva a la destrucción de la sustancia nigra, por lo que produce síntomas parecidos a la EP.
- Neuronas aminérgicas: neuronas implicadas en la regulación del funcionamiento de la hipófisis anterior.
- NFG: factor de crecimiento nervioso, proteína presente en el sistema nervioso y otros sistemas del cuerpo humano, necesaria para la supervivencia y desarrollo de las neuronas en el período embrionario.
- Núcleo basal de Meynert: Grupo de células nerviosas localizado en la sustancia Innominada que tiene amplias proyecciones a la neocorteza y

que es rico en Acetilcolina y acetil Colina transferasa. En las enfermedades de Parkinson y Alzheimer los núcleos sufren degeneración.

- Nurr1: receptor nuclear involucrado críticamente en el desarrollo en el desarrollo y mantenimiento del sistema dopaminérgico.
- Ovillos neurofibrilares: conglomerados intraneuronales formados por pequeñas fibrillas entrelazadas, debidos a la hiperfosforilación de las proteínas tau, las cuales en su estado normal participan en la estabilización del esqueleto celular y en la comunicación neuronal; por lo que los ovillos impiden la transferencia de un mensaje de una neurona a otra.
- Palidotomía: destrucción selectiva de una porción del cerebro llamada globo pálido.
- Parkinsonismo o síndrome parkinsoniano: consiste en una conjunción de varios síntomas: lentitud, rigidez, temblor de reposo y alteraciones de la marcha y el equilibrio. Algunas de las enfermedades que lo producen son la atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración cortico basal, entre otras.
- Rigidez de la rueda dentada: resistencia a mover las extremidades, se le da el nombre de rueda dentada debido a que miembro presenta resistencia a ser movido, a partir de un punto la resistencia desaparece y el movimiento es fácil.
- Selegilina: fármaco antiparkinsoniano y antidepresivo, utilizado para el tratamiento de las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson, la depresión y la demencia senil y se utiliza para el tratamiento de trastornos de la función ejecutiva, y los efectos adversos inducidos por levodopa.

- Sistema mesocórtico-límbico: una de las vías dopaminérgicas en el cerebro, asociada a la modulación de las respuestas de conducta frente a estímulos de gratificación emocional y motivación.
- Sustancia Nigra Pars Compacta (Snpc): es un núcleo bilateral ubicado en el mesencéfalo. Recibe su nombre por el gran contenido de neuromelamina en sus neuronas dopaminérgicas.
- Talamotomía: destrucción quirúrgica de parte del tálamo cerebral.
- VMTA2: monoamino transportador vesicular 2, estructura proteica que funciona como transportador integral de la membrana plasmática para regular las concentraciones de neurotransmisores monoamina.
- 6-OHDA: oxidopamina compuesto neurotóxico orgánico sintético utilizado en investigaciones para la destrucción selectiva de neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bousquet, M., Calon, F.: Cicchetti F.(2011). Impact of omega-3 fatty acids in Parkinson's disease. *Ageing Research Review*, 10, 53-463.
- Campdelacreu J. (2012). Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales. *Neurología*, 29(9),541-549.
- Catellanos L; Rodriguez M. (2015). El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta; *Rev. chil. nutr.* vol.42 no.1 Santiago mar. 2015
- Castro G, (2002). Ácidos S Omega 3: beneficios y fuentes. *Interciencia*, 26(3), 128-136.
- Chen, S., Tsai S. (2010). The Epidemiology of Parkinson's Disease. *Tzu Chi Medical Journal*, 22(2), 73-81.
- Coronado, H., Vega,S., *et al.* (2006). Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: Nutrición, Bioquímica y Salud. *REB*, 25(3), 72-79.
- Da Silva, T., Munhoz, R., Alvarez, C., Naliwaiko, k., Kiss, A., Andreatini, R., Fera, A. (2008). Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty acid supplementation. *J. Affect Disord.* 111, 351-359.
- Ferrer, I. (2001). Las α - sinucleinopatías. *Neurología*, 16, 163-170.
- García, P.(2004). Prehistoria de la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 19 (10), 735-737.
- García, F., García, S. (2007). Epidemiología de la enfermedad de Parkinson Idiopática. En: León, L., Cuevas, F. *Enfermedad de Parkinson, perspectivas actuales y futuras*. 8-17. México: Planeación y Desarrollo Editorial, S.A. de C.V.
- García, S., Sauri, S., Meza, E., *et al.* (2008). Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson, *Medicina Interna de México*, 24 (1), 28-37.

- Golovko, M., Rosenberg, T., Feddersen, S., Faergeman, N., Murphy, E. (2007). Alpha- synuclein gene ablation increases docosahexanoic acid incorporation and turnover in brain phospholipids. *J.Neurochem*, 101, 201-211.
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2017. Consultado en: innn.salud.gob.mx
- Jato, M., Villanueva, M. (2005). Etiopatogenia y clínica de la enfermedad de Parkinson. *La Medicina Hoy*, LXVIII (1.567), 36-41.
- Kamel, F., Goldman, M., Umbach, M., *et al.* (2014). Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20, 82-87.
- León, L., Cuevas, C. (2007). Enfermedad de Parkinson, perspectivas actuales y futuras. México: Planeación y Desarrollo Editorial, S.A. de C.V.
- Lépori, J. (2005). *Miniatlas Parkinson*. Capital Federal, Buenos Aires, Argentina, EC S.A.
- Lugo, G. (2005). En México, Alta Incidencia de Parkinson en menores de 40 años. *La Gaceta Digital UNAM*, 4 (685). Recuperado de <http://www.gaceta.unam.mx/20150416/en-mexico-alta-incidencia-de-parkinson-en-menores-de-40-anos/>.
- Martínez, R., Gasca, C., *et al.* (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Med. Clin. Condes*. 27 (3), 363-379.
- Powers, K. *et al.* (2009). Dietary fats, cholesterol and iron as risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, 47-52.
- Rodríguez *et al.* (2011). Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia en México. *Arch Neurocién (Mex)*, 16 (2), 64-68.
- Samadi, P., Gregoire L., Rouillard, C., Bedard, P., Di Paolo, T., Levesque, D. (2006). Docosahexanoic acid reduces levodopa-induced dyskinesias in 1-methyl-4phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine monkeys. *Ann. Neurol*.59 ,282-288.

- Schapira, A., Tolosa, E. (2010). Molecular and clinical prodome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 309-317.
- ToulousE, A., Sullivan, M. (2008). Progress in Parkinson's disease- Where do we stand?. *Progress in Neurology* 85, 376-392.
- Valldeoriola, F. (2003). Enfermedad de Parkinson: concepto, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, historia natural, complicaciones, diagnóstico diferencial. *Servicio de Neurología. ICMSN. Medicine*, 8 (94), 5081-5088.
- Wirdefelt, K., Adami, H., Cole, P., Trichopoulos, D., Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.* 26 (Suppl.1), 51-58.