



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA

El envejecimiento en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas

Coordinadores:

Dra. Marisol López López

Dra. Nancy Monroy Jaramillo

Dr. Alberto Ortega Vázquez

Dr. Ernesto Soto-Reyes



Investigación-Libro científico



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DR. JOSÉ ANTONIO DE LOS REYES HEREDIA
RECTOR GENERAL

DRA. NORMA RONDERO LÓPEZ
SECRETARIA GENERAL

MTRO. OCTAVIO MERCADO GONZÁLEZ
RECTOR DE LA UNIDAD CUAJIMALPA

DR. GERARDO FRANCISCO KLOSS FERNÁNDEZ DEL CASTILLO
SECRETARIO DE LA UNIDAD

DR. JOSÉ CAMPOS TERÁN
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA

DRA. MARCIA GUADALUPE MORALES IBARRÍA
SECRETARIA ACADÉMICA DE LA DCNI

RC451.4.A5 El envejecimiento en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas
E58 [recurso electrónico] / Marisol López López ... [et al], coordinadores
2023 ; Adrián Llerena Ruiz ... [et al], autores. -- Ciudad de México :
UAM, Unidad Cuajimalpa, División de Ciencias Naturales e
Ingeniería, 2023.

Datos electrónicos (1 archivo pdf : MB). -- (Investigación-Libro
científico)

ISBN digital: 978-607-28-3067-7

1. Vejez y salud mental -- México. 2. Envejecimiento -- Aspectos
sociales -- México. 3. Enfermedades mentales -- México. 4.
Enfermedades de los ancianos -- Aspectos sociales -- México.

Clasificación Dewey: 618.97689 E61 2023

Esta obra fue dictaminada positivamente y evaluada para su publicación por el Consejo Editorial de la División de Ciencias Naturales e Ingeniería, UAM, Unidad Cuajimalpa.

Primera edición, 2023.

Datos electrónicos (1 archivo pdf :). -- (ISBN:).

D.R. © 2023, De esta edición, Universidad Autónoma Metropolitana,
Unidad Cuajimalpa
Avenida Vasco de Quiroga 4871
Col. Santa Fe Cuajimalpa
Alcaldía de Cuajimalpa de Morelos, 05348, Ciudad de México
www.cua.uam.mx

Prohibida la reproducción parcial o total de este libro por cualquier medio sin la autorización por escrito de la Universidad Autónoma Metropolitana, el editor o el autor.

Diseño de portada: Lic. Claudia Domínguez Cedillo

Imagen en portada generada por DALL.E, diseñada por la M. en C. Aylin Del Moral Morales.

El envejecimiento en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas

Coordinadores:

Dra. Marisol López López

Dra. Nancy Monroy Jaramillo

Dr. Alberto Ortega Vázquez

Dr. Ernesto Soto-Reyes

Autores

Dr. Adrián Llerena Ruiz

Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura INUBE, Facultad de Medicina, Hospital Universitario de Badajoz, Universidad de Extremadura, Badajoz, España.

Dr. Adrián Martínez Ruiz

Department of Psychological Medicine, Universidad de Auckland, Nueva Zelanda.

Dra. Adriana Iturbide Beltrán

Médico psiquiatra egresada del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Dra. Adriana Ochoa Morales

Investigadora en Ciencias Médicas C, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Dr. Alberto Ortega Vázquez

Profesor Asociado D, Departamento de Sistemas Biológicos, División Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México.

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México.

M. en C. Aylín del Moral Morales

Doctorado en Ciencias Bioquímicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

M. en C. Blanca Estela Pérez Aldana

Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco, Ciudad de México.

Dra. Cynthia Gabriela Sámano Salazar

Profesora Asociada, Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa, Ciudad de México.

Dr. David Dávila Ortiz de Montellano

Médico Especialista en Genética Médica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Dr. Daniel Crail

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

Dr. Ernesto Soto-Reyes

Profesor Titular C, Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa, Ciudad de México.

Dr. Fernando de Andrés Segura

Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura INUBE, Centro de Investigación Clínica del Área de salud de Badajoz CICAB, Hospital Universitario de Badajoz, Servicio Extremeño de Salud, Badajoz, España.

Dr. Humberto Fariñas

Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura INUBE, Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz CICAB, Hospital Universitario de Badajoz, Servicio Extremeño de Salud, Badajoz, España.

Dra. Iris Martínez Juárez

Investigadora en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez

Jefe del Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Grupo de estudios médicos y familiares Carracci, Ciudad de México.

Dr. José Jaime Martínez Magaña

Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México. Department of Psychiatry, Division of Human Genetics, Yale University School of Medicine, West Haven, Connecticut, USA.

Q.F.B Luis Enrique Hernández Reyes

Egresado de la Facultad de Química, UNAM, Ciudad de México.

Dra. María del Carmen Mata-Martín.

Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura INUBE, Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz CICAB, Hospital Universitario de Badajoz, Servicio Extremeño de Salud, Badajoz, España.

M. en B. María de Lourdes González del Rincón

Subdirectora General, Profesora-Investigadora, Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana, Ciudad de México.

Dra. Marisol López López

Profesora Titular C, Departamento de Sistemas Biológicos, División Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México.

Envejecimiento y Salud Mental

M. en C. Miguel Ángel Ramírez García

Investigador en Ciencias Médicas A, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Dra. Nancy Monroy Jaramillo

Investigadora en Ciencias Médicas D, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Dra. Paloma Arlet Roa Rojas

Investigadora en Ciencias Médicas B, Instituto Nacional de Geriátrica, Ciudad de México.

Dra. Petra Yescas Gómez

Investigadora en Ciencias Médicas D, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Dr. Rodolfo Solís Vivanco

Investigador en Ciencias Médicas D, Jefe del Laboratorio de Neurofisiología Cognitiva y Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

Contenido

Prólogo.....	1
Capítulo 1: Prevalencia y factores de riesgo de las principales enfermedades neurológicas asociadas al envejecimiento en México	
Paloma Arlet Roa Rojas, Adrián Martínez-Ruiz.....	7
Introducción.....	7
1.1 Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA).....	9
1.1.1 Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en México... 11	11
1.2 Prevalencia e incidencia de enfermedad vascular cerebral (EVC).....	12
1.2.1 Diagnóstico y tratamiento de la EVC en México.....	14
1.3 Principales factores de riesgo.....	15
1.3.1 Hipertensión arterial sistémica (HAS).....	16
1.3.2 Obesidad.....	17
1.3.3 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).....	17
1.4 Impacto de la discapacidad generada por enfermedad neurológica.....	18
1.5 Prevención de estas enfermedades.....	19
1.6 Conclusiones.....	21
Capítulo 2: La epigenética en el envejecimiento y en las enfermedades neurológicas	
Ernesto Soto-Reyes, Cynthia Sámano y Aylin del Moral Morales.....	30
Introducción.....	30
2.1 La metilación del ADN.....	31
2.1.1 La oxidación de la 5mC y su papel en enfermedades neurológicas.....	34
2.1.2 El papel de la metilación del ADN en la enfermedad de Alzheimer.....	35
2.1.3 La metilación del ADN en la enfermedad de Parkinson.....	38
2.2 La metilación de la N ⁶ -metiladenosina en el ARN.....	39
2.3 Las modificaciones post-traduccionales de las histonas.....	40
2.4 Los ARN no codificantes en la regulación de mecanismos fisiopatológicos en el sistema nervioso.....	42
2.4.1 ARN no codificantes pequeños (ARNsnc).....	43
2.5. ARN micro (ARNmi).....	45
2.5.1 El papel de los ARNmi en las enfermedades neurológicas.....	46

2.5.1.1 Epilepsia.....	47
2.5.1.2 Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS).....	47
2.6 Alteraciones en la biogénesis de ARN micro relacionadas con mecanismos patológicos en el sistema nervioso central.....	48
2.6.1 La proteína Drosha.....	48
2.6.2 La ribonucleasa Dicer.....	49
2.6.3 Complejo silenciador inducido por ARN (RISC).....	50
2.7 Los ARN que interactúan con Piwi (ARN pi).....	51
2.8 Los ARN no codificantes largos (ARNnc).....	52
2.8.1 Los ARNs no codificantes largos en enfermedades neurológicas.....	53
2.8.1.1 La esquizofrenia.....	53
2.8.1.2 La enfermedad de Alzheimer.....	54
2.9 Los ARN circulares y su relación con enfermedades neurológicas.....	54
2.10 Consideraciones finales sobre los ARN no codificantes en las enfermedades neurológicas.....	56
2.11 Conclusiones.....	58

Capítulo 3: Biología del envejecimiento, marcadores de envejecimiento y relojes epigenéticos

Marisol López López, Alberto Ortega Vázquez, Nancy Monroy Jaramillo, Ernesto Soto-Reyes.....	80
Introducción.....	80
3.1 Teorías biológicas del envejecimiento.....	81
3.2 Senescencia celular.....	82
3.3 Biomarcadores de envejecimiento.....	85
3.3.1 Longitud telomérica.....	87
3.4 Relojes epigenéticos.....	90
3.5 Datos de neuroimagen como biomarcadores del envejecimiento cerebral.....	93
3.6 Conclusiones.....	94

Capítulo 4: Disfunción mitocondrial y envejecimiento en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas

Blanca Estela Pérez Aldana, Luis Enrique Hernández Reyes, Nancy Monroy

Jaramillo, Marisol López López.....103

Introducción.....	103
4.1 Disfunción mitocondrial.....	104
4.1.1 Disfunción mitocondrial y su asociación con el envejecimiento.....	111
4.2 Disfunción mitocondrial y enfermedades neurodegenerativas.....	112
4.2.1 Disfunción mitocondrial y enfermedad de Alzheimer.....	113
4.2.2 Disfunción mitocondrial y enfermedad de Parkinson.....	115
4.2.3 Disfunción mitocondrial y enfermedad de Huntington.....	117
4.3 Disfunción mitocondrial y su asociación con trastornos psiquiátricos.....	118
4.3.1 Disfunción mitocondrial y esquizofrenia.....	119
4.3.2 Disfunción mitocondrial y trastorno bipolar.....	120
4.3.3 Disfunción mitocondrial y depresión.....	122
4.3.4 Disfunción mitocondrial y trastornos del espectro autista.....	123
4.3.5 Disfunción mitocondrial y trastorno de ansiedad.....	124
4.4 Conclusión.....	126

Capítulo 5: Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer

Marisol López, Petra Yescas, Blanca Pérez Aldana, Alberto Ortega Vázquez.....138

Introducción.....	138
5.1 Características clínicas de la enfermedad de Alzheimer.....	139
5.2 Estudios de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer.....	140
5.3 Aspectos histopatológicos de la enfermedad de Alzheimer.....	142
5.4 Hipótesis de la cascada amiloide.....	143
5.4.1 Hipótesis de la cascada amiloide modificada.....	145
5.5 Bases genéticas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer.....	148
5.6 Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer.....	151

5.7 Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.....	152
5.8 Longitud telomérica.....	155
5.9 Metilación de DNA.....	159
5.10 Conclusiones.....	161

Capítulo 6: Envejecimiento y enfermedad de Parkinson

Alberto Ortega Vázquez, Marisol López López, Nancy Monroy Jaramillo, Blanca Estela Pérez Aldana.....	175
---	------------

Introducción.....	175
6.1 Características de la enfermedad de Parkinson.....	176
6.2 Genética de la enfermedad de Parkinson.....	178
6.3 Envejecimiento y enfermedad de Parkinson.....	179
6.3.1 Estrés oxidativo y enfermedad de Parkinson.....	180
6.3.2 Disfunción mitocondrial y enfermedad de Parkinson	182
6.3.3 Neuroinflamación y enfermedad de Parkinson	183
6.4 Variantes genéticas implicadas en estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson.....	184
6.5 Biomarcadores de envejecimiento en la enfermedad de Parkinson.....	187
6.6 Conclusiones.....	190

Capítulo 7: Envejecimiento y reserva cognitiva

Rodolfo Solís Vivanco.....	208
-----------------------------------	------------

Introducción.....	208
7.1 Escolaridad.....	211
7.2 Complejidad ocupacional y ocio.....	212
7.3 Actividad física.....	213
7.4 Estimulación cognitiva.....	214
7.5 Reserva cognitiva y neuroimagen.....	215
7.6 Reserva cognitiva y otras variables clínicas.....	215
7.7 Limitaciones y estudios futuros.....	216

Capítulo 8: Envejecimiento y enfermedad de Huntington

David José Dávila Ortiz de Montellano, Miguel Ángel Ramírez García, Petra Yescas Gómez.....225

Introducción.....226

8.1 Características clínicas de la enfermedad de Huntington.....226

 8.1.1 Síntomas motores.....227

 8.1.2 Síntomas neuropsiquiátricos.....229

 8.1.3 Síntomas cognitivos.....230

8.2 Aspectos histopatológicos de la enfermedad de Huntington.....231

8.3 Estudios de neuroimagen de la enfermedad de Huntington.....235

 8.3.1 Imagen por resonancia magnética (IRM).....235

 8.3.2 Resonancia Magnética con Tensor de Difusión (RM-TD).....236

 8.3.3 Resonancia Magnética Funcional en Estado de Reposo (rs-fMRI).....236

 8.3.4 Tomografía por Emisión de Positrones (PET).....237

8.4 Bases genéticas y moleculares de la enfermedad de Huntington.....237

 8.4.1 La naturaleza molecular de las repeticiones de poliglutaminas.....238

8.5 Pruebas genéticas.....239

8.6 Significado de la longitud del repetido CAG y los fenotipos clínicos.....245

8.7 Envejecimiento y enfermedad de Huntington.....247

8.8 Cambios celulares.....249

8.9 Cambios moleculares.....252

8.10 Conclusiones.....261

Capítulo 9: Envejecimiento y esquizofrenia

Adriana Iturbide Beltrán, Nancy Monroy Jaramillo.....272

Introducción.....272

9.1 Características clínicas de la esquizofrenia.....272

9.2 Adultos mayores con esquizofrenia.....274

9.3 Esquizofrenia de inicio tardío y de inicio muy tardío.....	276
9.4 Genética de la esquizofrenia.....	278
9.5 El envejecimiento en la esquizofrenia.....	279
9.5.1 Envejecimiento y neuroimagen en esquizofrenia.....	281
9.5.2 Envejecimiento y longitud telomérica en esquizofrenia.....	284
9.5.3 Envejecimiento y marcadores inflamatorios en esquizofrenia.....	287
9.5.4 Envejecimiento y cambios mitocondriales en la esquizofrenia.....	289
9.5.5 Envejecimiento y estrés oxidativo en esquizofrenia.....	290
9.5.6 Envejecimiento y epigenética en la esquizofrenia.....	292
9.5.7 Envejecimiento cognitivo en la esquizofrenia.....	294
9.6 Conclusión y perspectivas.....	295

Capítulo 10: Envejecimiento y trastorno bipolar

José Humberto Nicolini Sánchez, Alma Delia Genis Mendoza y José Jaime

Martínez Magaña.....316

Introducción.....	316
10.1 Características clínicas del trastorno bipolar.....	317
10.2 Aspectos histopatológicos del trastorno bipolar.....	320
10.3 Estudios de neuroimagen del trastorno bipolar.....	320
10.4 Bases genéticas y moleculares del trastorno bipolar.....	322
10.5 Envejecimiento y trastorno bipolar.....	324
10.6 Conclusiones.....	328

Capítulo 11: Envejecimiento y epilepsia

Iris Martínez Juárez, Marisol López López, Daniel Crail, Alberto Ortega

Vázquez.....347

Introducción.....	347
11.1 Clasificación de crisis epilépticas y epilepsia.....	348
11.2 Abordaje diagnóstico de la epilepsia.....	348
11.3 Fármacos anticrisis.....	349

11.3.1 Fármacos anticrisis asociados a deterioro cognitivo.....	355
11.4 Epilepsias genéticas.....	356
11.4.1 Epilepsias genéticas progresivas.....	356
11.5 Envejecimiento y epilepsia.....	356
11.5.1 Etiología de la epilepsia en los adultos mayores.....	358
11.5.2 Mecanismos de la epilepsia en los adultos mayores.....	360
11.6 Conclusiones.....	362

Capítulo 12: Terapéutica farmacológica y farmacogenómica en edad avanzada

Fernando de Andrés Segura, Humberto Fariñas, Carmen Mata Martín, Adrián LLerena.....371

Introducción.....	371
12.1 Variables que afectan la respuesta a los fármacos.....	375
12.2 Farmacogenómica y otros factores: interacción genes-medio ambiente.....	376
12.3 Variables fisiológicas: relación entre la respuesta a fármacos y la edad.....	381
12.3.1 Farmacocinética.....	381
12.3.1.1 Absorción.....	381
12.3.1.2 Distribución.....	382
12.3.1.3 Metabolismo hepático.....	384
12.3.1.4 Eliminación renal.....	385
12.3.2 Farmacodinamia.....	386
12.4 Fisiopatología: pluripatología y ambiente.....	388
12.5 Conclusiones.....	390

Capítulo 13: Vejez y bioética

María de Lourdes González del Rincón, Adriana Ochoa Morales.....407

Introducción.....	407
13.1 El papel del anciano en la familia y en la sociedad actual.....	409
13.2 Dependencia en el anciano y respeto a la autonomía como principio ético...413	

Envejecimiento y Salud Mental

13.3 Cuidados y atención de la salud en adultos mayores, ética del cuidado.....	118
13.4 Fin de la vida y cuidados paliativos.....	419
13.5 Conclusiones.....	421
Glosario.....	426

Prólogo

Es un placer presentar el libro “El envejecimiento en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas” escrito por un grupo de autores destacados y expertos en diversas áreas del conocimiento. Cada capítulo ha sido cuidadosamente elaborado para ofrecer una visión actualizada y rigurosa de los temas abordados, en los cuales se ha integrado una amplia gama de enfoques interdisciplinarios y de técnicas de investigación. Este libro se enfoca en el tema del envejecimiento desde varios vértices relacionados con las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. A través de sus trece capítulos, los autores discuten detalladamente la relación del envejecimiento con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la epilepsia y otras enfermedades neurológicas que impactan en la salud.

Esta obra es el resultado de años de investigación y colaboración por parte de expertos destacados en neurociencias que conjunta la investigación básica y aplicada, logrando que sus textos armonicen las distintas áreas para ofrecer al lector un entendimiento integral de dichas patologías. Como ejemplo de esto, el **Capítulo 1** describe las prevalencias de las principales enfermedades neurológicas como son la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad de Alzheimer asociadas al envejecimiento en nuestro país; considerado de ingreso económico bajo y mediano. Estas enfermedades generan un alto gasto económico y social por lo que en estas páginas se reflexiona sobre su prevención y tratamiento. El **Capítulo 2**, explora cómo los procesos epigenéticos, incluyendo la metilación y desmetilación del ADN y el ARN, las modificaciones post-traduccionales de las histonas y la remodelación de la cromatina, pueden influir en el desarrollo de enfermedades neurológicas y en el envejecimiento celular. Además, se

aborda el campo emergente de la neuroepigenética que estudia los procesos epigenéticos específicos de las neuronas y su adaptación a su entorno a través de cambios en su transcriptoma. Este capítulo en particular, examina los mecanismos detrás de estos procesos y su implicación en la salud humana. El **Capítulo 3** aborda el tema del envejecimiento como un proceso crónico, multifactorial y complejo dependiente del tiempo que lleva a la muerte. Los autores explican cómo el envejecimiento es resultado de una acumulación de modificaciones genéticas y epigenéticas que conducen al deterioro celular progresivo, a defectos en la función tisular y a la disminución de las reservas fisiológicas. Además, presentan la importancia de diferenciar entre la edad biológica y la cronológica y cómo el estudio del envejecimiento biológico se basa en el uso de biomarcadores biológicos; incluyendo la longitud telomérica y la medición de la edad mediante relojes epigenéticos. El capítulo busca brindar una mejor comprensión del envejecimiento para desarrollar medidas preventivas dirigidas a promover un envejecimiento saludable. En el **Capítulo 4**, se explora el tema de las mitocondrias, que son organelos esenciales para la vida eucariótica, encargados de la producción de energía celular. Estos organelos tienen su propio genoma (ADNmt), pero la mayoría de las proteínas se codifican en el genoma nuclear y se importan a las mitocondrias. Las mitocondrias son altamente dinámicas y pueden adaptarse a cambios fisiológicos. La disfunción mitocondrial se refiere a cualquier anomalía en términos de bioenergética a nivel celular y puede ser causada por mutaciones en el ADNmt o el daño en las mitocondrias. Una anomalía común es la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, lo que puede conducir al daño celular y a diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

El **Capítulo 5** describe la enfermedad de Alzheimer, que es la causa más común de demencia en los adultos mayores. Este padecimiento se caracteriza por la disminución continua de las habilidades de pensamiento, del comportamiento y de las relaciones sociales, y tiene un inicio y un curso particularmente progresivo del deterioro cognitivo y funcional asociado con la edad. La presencia de dos lesiones en la corteza cerebral interrumpe el funcionamiento normal de las neuronas y provoca la pérdida de la memoria, además de otros síntomas como alteraciones conductuales y del sueño. La enfermedad de Alzheimer representa un gran impacto económico para los sistemas de atención médica y su incidencia aumentará con el envejecimiento de la población. Se han desarrollado criterios de diagnóstico clínico modernos y también se han propuesto criterios para reconocer las etapas preclínicas de la enfermedad. El **Capítulo 6** aborda la relación entre el envejecimiento y la enfermedad de Parkinson. En esta enfermedad neurológica, la edad es el mayor factor de riesgo para desarrollarla; se caracteriza por síntomas motores y no motores, siendo el dolor el síntoma no motor más común. Los rasgos fisiopatológicos característicos de la EP incluyen la pérdida de neuronas dopaminérgicas en áreas específicas de la sustancia *nigra pars compacta* y la disminución de los niveles de dopamina. Además, la enfermedad de Parkinson se asocia con factores de riesgo genéticos y ambientales, como la exposición a pesticidas, por lo cual, este capítulo expone una versión actualizada de este padecimiento. El **Capítulo 7** se enfoca en la reserva cognitiva, que es la capacidad del cerebro para hacer frente a cambios asociados con la edad o procesos neuropatológicos. La reserva cognitiva se divide en cerebral y cognitiva, y se manifiesta a través de dos mecanismos: la reserva neural en personas sanas y el reclutamiento compensatorio de redes neurales alternativas en adultos mayores o con patología neurológica. El capítulo destaca que

variables como el nivel socioeconómico, el nivel de escolaridad y actividades de ocio pueden retrasar o reducir los síntomas de los trastornos neurocognitivos. En el **Capítulo 8**, se aborda la enfermedad de Huntington, que es un trastorno genético neurodegenerativo que se caracteriza por alteraciones en el control motor, trastornos neuropsiquiátricos y deterioro cognitivo. La prevalencia de la enfermedad varía según la región geográfica, con una mayor incidencia en poblaciones occidentales. El proceso de envejecimiento en el marco de enfermedades crónicas degenerativas involucra múltiples mecanismos de mantenimiento y supervivencia celular, afectando particularmente a las células postmitóticas como las neuronas. En este capítulo se discuten las características clínicas y moleculares de la enfermedad de Huntington, así como su relación con el envejecimiento, que afecta drásticamente la calidad de vida de los pacientes y obstaculiza sus capacidades funcionales. El **Capítulo 9** aborda la relación entre el envejecimiento y la esquizofrenia. Se ha documentado que los pacientes con esquizofrenia parecen físicamente mayores que sus controles pareados, lo que sugiere un síndrome de envejecimiento acelerado. Sin embargo, los resultados no son concluyentes debido a la falta de inclusión de variables de confusión y modificadoras. La esquizofrenia es un trastorno complejo con múltiples síntomas, y los tratamientos actuales son efectivos contra los síntomas positivos, pero los síntomas negativos y cognitivos tienden a ser crónicos y no responden bien a las opciones de tratamiento. El **Capítulo 10** se centra en la relación entre el envejecimiento y el trastorno bipolar (TB). Este es un trastorno afectivo caracterizado por episodios de depresión y manía. Su etiología es compleja y multifactorial, y los pacientes pueden envejecer más rápido y presentar mayores tasas de enfermedades metabólicas asociadas con la edad. El capítulo describe las características clínicas y biológicas del trastorno bipolar, así como

los mecanismos biológicos relacionados con el envejecimiento. También se menciona que la evidencia de estudios de neuroimagen sugiere una degeneración acelerada en el cerebro de pacientes con este trastorno. A pesar de la evidencia existente, se necesita más investigación para comprender los mecanismos biológicos asociados al envejecimiento en pacientes con TB en poblaciones geriátricas, ya que los estudios hasta el momento tienen muestras pequeñas y sin replicación. Por otro lado, en **el Capítulo 11**, se aborda el tema del envejecimiento y la epilepsia. La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta a las personas de todas las edades y sexos. A medida que la población envejece, aumenta la incidencia y prevalencia de la epilepsia en personas mayores de 65 años. La clasificación de las crisis epilépticas se divide en focales y generalizadas, y se requiere una evaluación exhaustiva para diagnosticar correctamente y determinar el tratamiento adecuado con fármacos anticrisis. Lamentablemente, estos fármacos pudieran no controlar las crisis en un 30% de los pacientes y presentan riesgos de efectos secundarios. El **Capítulo 12** aborda el aumento del consumo de medicamentos en la población de la tercera edad, quienes son los principales usuarios debido a la prevalencia de enfermedades crónicas. El 90% de las personas mayores de 65 años consume al menos un medicamento a la semana, y un 40% utiliza un mínimo de cinco diferentes en el mismo período. Este grupo poblacional enfrenta una situación de polifarmacia y mayor riesgo de fracasos del tratamiento y reacciones adversas debido a cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento. Además, es común la prescripción inadecuada de fármacos para tratar síntomas menores. Por esta razón, es necesario desarrollar herramientas que permitan la individualización del tratamiento y reducir el uso inapropiado de medicamentos en adultos mayores. El **Capítulo 13** trata sobre el envejecimiento en la sociedad actual, el cual ha llevado a un aumento en la

población de personas mayores y a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas. Este escenario presenta nuevos desafíos éticos y filosóficos nunca antes enfrentados por la humanidad. La atención y los recursos para esta población son insuficientes y la falta de soluciones adecuadas puede conducir a graves injusticias y errores costosos. Además, la clasificación social de los adultos mayores tiene implicaciones cognitivas, normativas y de interacción que afectan su calidad de vida y el acceso a los derechos sociales, como la atención médica y la cobertura social. Es necesario trabajar para garantizar una vida digna y respetada para las personas mayores.

En conclusión, el libro "El envejecimiento en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas", es una obra que reúne la experiencia de un grupo de expertos en diversas áreas del conocimiento y que ofrece una visión actualizada y rigurosa sobre el envejecimiento y su relación con diversas patologías neurológicas y psiquiátricas. Este texto es una herramienta valiosa para los profesionales de la salud, estudiantes e investigadores interesados en estas áreas de la medicina, y su lectura puede contribuir a mejorar la comprensión y prevención de estas patologías.

Capítulo 1

Prevalencia y factores de riesgo de las principales enfermedades neurológicas asociadas al envejecimiento en México

Paloma Arlet Roa Rojas, Adrián Martínez-Ruiz

Introducción

Las enfermedades que afectan al sistema nervioso, también llamadas enfermedades neurológicas (EN), son un grupo de padecimientos que actualmente representan un importante desafío de salud pública a nivel mundial ya que son la principal causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) [1]. Los AVAD son años de vida sana que se pierden por muerte prematura y la presencia de discapacidad. Se calculan a través de la suma de los años de vida perdidos (AVP) más los años vividos con discapacidad (AVD) debidos a una EN. Por lo tanto, un AVAD equivale a un año perdido de vida saludable [1]. En el mundo, las cuatro enfermedades neurológicas que más AVAD generan son: la enfermedad vascular cerebral (EVC), la migraña, la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias, y la meningitis [1].

Durante los últimos 30 años, el número absoluto de muertes por EN ha aumentado en un 39% y los AVAD se han incrementado en un 15%; así mismo, se prevé que la carga de muertes y discapacidad causada por estas enfermedades seguirá aumentando durante las próximas décadas. Este aumento está relacionado con el fenómeno de envejecimiento de la población, ya que la prevalencia e incidencia de las EN, particularmente de la EA y la EVC, incrementa con la edad. Además, se estima que una

de cada dos mujeres y uno de cada tres hombres desarrollará demencia, EVC o parkinsonismo durante su vida [2].

La mayor carga se encuentra en los países de ingreso económico bajo y mediano (PIBM) como es el caso de México [3]. Por ejemplo, estudios recientes sobre la carga de la enfermedad en México, revelan a la EA y otras demencias como la primera causa de AVD [4] y la segunda causa de AVAD [5].

Tomando en cuenta lo anterior, es necesario analizar la evidencia epidemiológica vigente sobre la EA y la EVC en México para profundizar en esta temática importante. Para ello, en el presente capítulo se parte de la prevalencia e incidencia de la EA y la EVC además de algunos datos sobre su diagnóstico y su tratamiento para describir los principales factores de riesgo asociados a estas enfermedades. Es importante aclarar que el presente capítulo se centra específicamente en la EA esporádica o también llamada de inicio tardío y que únicamente se tomarán en cuenta algunos de los factores de riesgo por su potencial preventivo y su relevancia en nuestro contexto. Además, es importante enfatizar que existen otras enfermedades neurológicas que igualmente generan un impacto médico, económico y social muy importante (por mencionar algunos ejemplos: enfermedad de Parkinson/parkinsonismo, epilepsia, esclerosis múltiple, enfermedades infecto-contagiosas del SNC, entre otras) que quedan fuera del alcance de este capítulo. Finalmente, haremos una breve reflexión sobre la enorme importancia que tiene la prevención de estas enfermedades para el sistema de salud y la sociedad en su conjunto.

1.1 Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neurodegenerativa de etiología diversa que generalmente se presenta en adultos mayores de 60 años o más, aunque en las últimas décadas el número de casos de EA de inicio temprano (antes de los 60 años) se ha incrementado. La EA afecta de forma progresiva la memoria, el pensamiento y la habilidad para realizar actividades de la vida cotidiana. Durante la evolución de la enfermedad, el paciente pierde la capacidad de vivir de manera independiente, dando lugar a la dependencia, discapacidad y necesidades de asistencia. En este sentido, es una enfermedad compleja y multidimensional, que afecta diferentes aspectos de la persona que la padece, desde lo biológico, hasta lo psicológico y social; con consecuencias negativas, no sólo para los pacientes, sino también para sus cuidadores, familiares y la sociedad en su conjunto. La EA es la más común de las demencias ya que representa del 60 al 80% del total de casos reportados [6].

En cuanto a la prevalencia mundial de la EA, las estimaciones del número total de casos de demencia a nivel mundial y regional, así como las proyecciones hasta el 2050 se basan en datos proporcionados por la *Alzheimer's Disease International* (ADI); organización que agrupa a más de 100 asociaciones de Alzheimer en todo el mundo [7]. En el 2015, la ADI estimó que a nivel mundial el número total de personas afectadas se incrementará en el período del 2015 al 2050, de 47 a 131 millones, con el siguiente patrón de distribución: un incremento del 116% en los países de ingreso económico alto; de más del 200% en los países de ingreso medio; y, por último, del 264% en los países de ingreso económico bajo. Entonces, suponemos que el mayor número de personas con demencia se encuentra en los países de ingreso medio alto, entre los que se encuentran México y

otros países de Latinoamérica [8]. Sin embargo, también existen reportes en la literatura señalando que, después de la estandarización por edad y sexo, la prevalencia de demencia en Latinoamérica fue similar a la de Europa [9].

Actualmente, para Latinoamérica se estima una prevalencia de demencia del 8.5% en adultos mayores de 60 años o más [10]. Los estudios del Grupo Internacional 10/66 (GID 10/66) en los que participaron Cuba, República Dominicana, Venezuela, Perú y México, entre otros, mostraron prevalencias de demencia que van del 5.7% en Venezuela, hasta el 11.7% en República Dominicana. Por otro lado, según hallazgos de este grupo, la incidencia de demencia en Latinoamérica está entre 18 y 30 casos por cada 1000 al año [10].

En el caso específico de México contamos con varios estudios sobre la prevalencia de la EA y otras demencias. Uno de ellos es el Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM). Se trata de un estudio longitudinal que tiene como objetivo evaluar prospectivamente el impacto de la carga de la enfermedad, el funcionamiento y la mortalidad de los adultos de 50 años y más, en áreas urbanas y rurales de México a través de una muestra representativa a nivel nacional de los adultos nacidos antes de 1951. Hasta hoy, este estudio cuenta con cinco mediciones en diferentes periodos de tiempo [11].

A partir de los datos obtenidos con el ENASEM, la prevalencia de demencia reportada para el 2003 fue del 6.1% ajustada por edad y escolaridad. Además, la tasa de incidencia global de demencia en México durante dos años de seguimiento (2001-2003) fue de 27.3 casos por cada 1000 personas/año de seguimiento. La incidencia reportada, en casos sin deterioro cognitivo, fue de 17.9 por 1000 personas/año de seguimiento, mientras que

para los sujetos con deterioro cognitivo previo (no demencia) fue de 31.4 casos por 1000 personas/año de seguimiento [12]. En cuanto a los cambios en el tiempo, estudios recientes revelan que entre 1990 y 2019 la prevalencia e incidencia de la EA en México aumentó casi 203% [4].

1.1.1 Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en México

El diagnóstico de la EA ha pasado por cambios sustanciales desde el descubrimiento de la enfermedad hasta el día de hoy, gracias a los grandes avances científicos y tecnológicos, sobre todo en el campo de la neuroimagen. Los criterios más utilizados en México son los criterios diagnósticos propuestos en la quinta versión del DSM (por las siglas en inglés de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) [13]. Sin embargo, existe una discrepancia entre la presentación de la fisiopatología característica de la EA (según evidencia de autopsia o de neuroimagen) y la aparición de síntomas en el 20% al 40% de los casos; por lo que se recomienda realizar el diagnóstico de manera clínica [14].

Por otro lado, existe evidencia que recomienda un diagnóstico temprano y oportuno, pues la detección temprana retrasa la necesidad de atención en una institución de cuidado a largo plazo y reduce el riesgo de diagnóstico erróneo y de maltrato. Además, puede ayudar a las personas con EA y a sus cuidadores a entender y enfrentar los síntomas desafiantes a corto, mediano y largo plazo, de una mejor manera. También, permite hacer una derivación hacia servicios de apoyo y tratamientos especializados que pueden retrasar el deterioro cognitivo [15].

En cuanto al tratamiento, al ser una enfermedad neurodegenerativa, progresiva e incurable; requiere tratamiento y seguimiento por largos periodos de tiempo. La ADI propone un tratamiento y seguimiento [16] con las siguientes características: debe ser continuo, es decir, que contemple la evolución de la enfermedad; holístico, esto es, enfocado en la persona como un todo; e integrado, o sea, que el cuidado contemple distintos niveles de atención de los sistemas de salud. Para lograr lo anterior, la ADI propone (entre otras cosas) un modelo basado en atención primaria, más enfocado a la tarea y centrado en las necesidades de la persona. Si consideramos que la atención primaria puede ser más local, personalizada, integrada y continua que la atención especializada, la primera podría proporcionar importantes ventajas para la detección y el seguimiento de la EA [17]. Sin embargo, la EA es una enfermedad poco detectada y atendida en servicios de salud de primer nivel en el mundo y en Latinoamérica (LA). Se desconoce la proporción exacta, pero hay evidencia para plantear que el personal de atención primaria no detecta aproximadamente el 50% de los casos de EA y suponemos que en LA esta proporción es aún mayor [18]. Además, el modelo de atención vigente actualmente en México es sumamente especializado, por ejemplo, existe evidencia sobre el aumento en la atención de la EA en hospitales psiquiátricos [19]. Entonces, si la demanda de atención se incrementa como se espera, es poco probable que se logre atender con este modelo.

1.2 Prevalencia e incidencia de enfermedad vascular cerebral (EVC)

La EVC es un síndrome clínico de origen vascular que se caracteriza por el desarrollo súbito de signos neurológicos focales y que generalmente persisten por más de 24 horas.

Se clasifica en dos subtipos: isquémicos y hemorrágicos. La EVC isquémica representa el 80% del total de casos de EVC, se genera por la oclusión (transitoria o permanente) de vasos sanguíneos a nivel cerebral. Dependiendo de la temporalidad de la oclusión, ésta puede implicar daño neuronal irreversible. La EVC hemorrágica representa entre el 15-20% del total de casos de EVC; se debe a la ruptura de vasos sanguíneos con la subsecuente colección hemática a nivel del parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo. La EVC puede causar daño cerebral permanente, acompañado de alteraciones funcionales y cognitivas crónicas que pueden incluir alteraciones motoras, del lenguaje, de la comprensión o de la memoria, entre otras [20].

Actualmente, la EVC ha alcanzado proporciones epidémicas, ya que según la *World Stroke Organization* (WSO, por sus siglas en inglés), uno de cada seis individuos en el mundo, sufrirá de algún tipo de EVC a lo largo de su vida. Además, es la segunda causa de mortalidad y discapacidad en el mundo, con más de 13 millones de nuevos casos al año [21, 22]. Las estimaciones que se han realizado reportan una prevalencia de 101 millones de casos en 2019, con el subsecuente fallecimiento por esta causa de hasta 6.5 millones de personas [23]. En México, la incidencia acumulada de EVC es de 232.2 por cada 100,000 habitantes, mientras que la prevalencia entre las personas de 60 años o más es de 18 por cada 1000 [24].

Las secuelas derivadas del EVC son la principal causa de discapacidad en adultos mayores de 60 años. Igualmente, se ha reportado una pérdida de 61 millones de AVAD secundarios al EVC; de los cuales, 52 millones (84%) se presentaron en países en vías de desarrollo [25]. Específicamente en el caso de México, la EVC también es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad. De acuerdo con los datos del Instituto

Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), durante el año 2016 se reportaron 34,782 muertes por EVC, lo que representa la sexta causa de mortalidad [26]. Además, estudios recientes sobre la carga de la EVC en México revelan que debido al crecimiento y al envejecimiento de la población, el número absoluto de muertes por EVC se duplicó de 1990 a 2019; y la mortalidad por EVC hemorrágica en población joven es actualmente un problema de salud pública [27].

1.2.1 Diagnóstico y tratamiento de la EVC en México

A pesar de la existencia de múltiples guías de práctica clínica y estándares internacionales [28], no existe un procedimiento estandarizado para el diagnóstico y el tratamiento de las diferentes fases de la EVC en México. Generalmente, en la etapa aguda, el adulto mayor se ingresa a algún servicio de urgencias en un hospital público o privado y posteriormente al servicio de medicina interna o neurología. Esto significa que cuando los pacientes llegan al hospital son evaluados y tratados por un médico internista y en algunos casos por un neurólogo. Además, México no cuenta con unidades especializadas en atención a la EVC como se recomienda [29].

Durante la estancia hospitalaria, faltan programas de rehabilitación temprana para ayudar a los pacientes a lograr la máxima recuperación posible. Pero también, hasta un 70% de los pacientes son dados de alta de urgencias a domicilio [30] sin pasar por hospitalización, perdiendo así la oportunidad de recibir rehabilitación hospitalaria temprana, aplicar pruebas de disfagia y elaborar estudios diagnósticos que permitan esclarecer la etiología del EVC. El diagnóstico por neuroimagen a través de tomografía es una práctica común

que se ha reportado hasta en un 95% de los casos [31], pero la cantidad de tiempo que pasa entre que se ingresa al paciente y se toma la imagen, es mucho más variable.

En cuanto al tratamiento, se ha reportado una alta frecuencia (50.5%) de discapacidad moderada a severa, 30 días posterior a la EVC [30]. Sin embargo, tras el estado agudo de la EVC y el alta hospitalaria, solo unos pocos pacientes reciben atención en servicios de medicina física y rehabilitación; y cuando la reciben son servicios que no están especializados en la atención de la EVC. Además, debido a problemas de accesibilidad y limitación de recursos en estos servicios, existen largas listas de espera [32].

Finalmente, es importante mencionar que existen diferencias notables entre hospitales públicos y hospitales privados, en la celeridad y la calidad de atención [33]. La falta de sistematización para la atención de la EVC en todas sus fases y la ausencia de implementación de estrategias terapéuticas basadas en la evidencia revela las limitaciones de un sistema de salud que se caracteriza por estar fragmentado, ya que en México las siete instituciones públicas que existen, son autónomas.

1.3 Principales factores de riesgo

Los factores de riesgo para EA y EVC se dividen en no modificables y modificables. El principal factor de riesgo no modificable para la EA y la EVC es la edad. Por ejemplo, se ha reportado que la incidencia de EA se duplica cada década después de los 60 años, mientras que más del 70% de los EVC se presentan en sujetos mayores de 65 años [34]. Dentro de los factores de riesgo modificables para ambas enfermedades, encontramos los factores asociados al estilo de vida. Dentro de estos, para saber cuáles son los que

tienen mayor potencial preventivo, se han propuesto modelos en los que se calculan los PAF (por las siglas en inglés *de Population Attributable Fraction*) de cada factor. Los PAF son porcentajes de probable reducción en casos nuevos durante un tiempo dado, si el factor de riesgo particular fuera completamente eliminado [35].

En el caso de la EVC, los tres factores con PAF más alto son: hipertensión (55.5%), obesidad (24.3%) y diabetes (20.2%) [23]. Así mismo, para la EA, 3 de los factores con PAF más alto también son la hipertensión (6.4%), la obesidad (5.6%) y la diabetes (1.6%) [36]. A continuación, se hace una revisión breve de estos factores de riesgo.

1.3.1 Hipertensión arterial sistémica (HAS)

En México, la prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) en 2016 fue de 25.5% y, de estos individuos, el 40% desconocía que padecía la enfermedad. También, 79.6% de las personas diagnosticadas toman antihipertensivos, de los cuales solo el 45.6% tiene un control adecuado de su presión arterial. La mayor carga de la enfermedad es a partir de los 60 años y más [37]. Anualmente son diagnosticados aproximadamente 450 mil casos nuevos y esta cifra podría duplicarse [37]. En las pasadas dos décadas, la HAS se ha mantenido entre las primeras nueve causas de muerte en México, y en los pasados seis años, la tasa de mortalidad por esta causa ha incrementado en 29.9% [26].

El principal factor de riesgo para la EVC es la HAS. Por ejemplo, en una muestra de sujetos hospitalizados por EVC en CDMX, el 80% padecía HAS [30].

En cuanto a la EA, la prevalencia de HAS al interior de este grupo es mucho menor, sin embargo, adquiere importancia si se diagnóstica antes de los 50 años.

1.3.2 Obesidad

La obesidad es un importante factor de riesgo para el EVC y la EA. La obesidad es una epidemia en México. Estudios recientes muestran una prevalencia de sobrepeso de 39.1%, obesidad 36.1% y adiposidad abdominal del 81.6%. Los grupos con la prevalencia más alta fueron mujeres entre 40 y 50 años; y no se encontraron diferencias por nivel socioeconómico. Además, hay importantes aumentos a lo largo del tiempo. Del año 2000 al 2018, la prevalencia de obesidad aumentó 42.2% y la prevalencia de obesidad mórbida aumentó un 96.5% [38] a pesar de múltiples esfuerzos para establecer políticas públicas que permitan prevenir y disminuir esta enfermedad [39]. Se estima que los costos asociados a esta enfermedad pueden llegar a ser hasta de 1.2 billones en 2030 y 1.7 billones en 2050 [40].

1.3.3 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad con una alta prevalencia en México. Evidencia reciente, reporta una prevalencia hasta del 35% en adultos [41]. Existe una asociación entre DM2 y EVC. Por ejemplo, en una muestra de sujetos hospitalizados por EVC en CDMX, el 50% padecía DM2 [30].

Por otro lado, la asociación de la DM2 con alteraciones cognitivas y EA ha sido ampliamente documentada en la literatura [42]. En México se han realizado múltiples estudios para profundizar en esta asociación [43]. En un estudio llevado a cabo en población urbana y rural de nuestro país, se comprobó la asociación entre DM2 y EA.

Este estudio incluyó adultos mayores con diagnóstico de DM2 y sin él, y evaluó el riesgo de demencia y Deterioro Cognitivo Leve (DCL) incidente. El estudio reportó que los sujetos con DM2 tienen un riesgo de hasta 1.87 veces más de desarrollar EA en comparación con aquellos sujetos que no presentaban diagnóstico de DM2, aunque no se encontró asociación entre DM2 y riesgo incidente de DCL [44]. Estos resultados fueron corroborados por otro estudio en el que se realizó un seguimiento durante tres años. En este, se concluyó que la presencia de EA incidente era mayor en aquellos sujetos que tenían DM2 no diagnosticada. Esto también apoya la asociación de los estados de hiperglucemia con el desarrollo de demencia [45]. Estos hallazgos también concuerdan con los reportados por García-Lara y colaboradores, quienes realizaron un estudio de asociación entre la EA y el síndrome metabólico, en el cual se reportó que, de los componentes utilizados para diagnosticar síndrome metabólico, la presencia de DM2 fue el único factor que presentaba una asociación estadísticamente significativa con la presencia de la EA. Asimismo, el análisis de regresión condicional demostró que la probabilidad de presentar síndrome metabólico en sujetos con diagnóstico de EA era hasta siete veces mayor en comparación con los sujetos que no tenían dicho diagnóstico [46].

1.4 Impacto de la discapacidad generada por enfermedad neurológica

La EA y las secuelas de EVC, pueden requerir de cuidados durante periodos largos de tiempo. Además, las personas que padecen de algún tipo de demencia tienen mayor probabilidad de presentar otra comorbilidad crónica, y cuando esto sucede, el costo de salud se incrementa hasta un 300%. La evidencia del costo de atención de un paciente

con discapacidad generada por enfermedad neurológica es limitada. Sin embargo, se estima que el costo asociado a las demencias en el mundo llegó a 818 mil millones de dólares en el 2015, y se estima que el costo social es el más alto [47, 48].

A menudo se piensa que, en los países de LA, las grandes familias intergeneracionales pueden afrontar mejor la discapacidad y así disminuir los efectos negativos del cuidado, sin embargo, resultados obtenidos a través del estudio del GID 10/66, muestran que el nivel de estrés de los cuidadores en LA puede ser tan alto como los niveles encontrados en países europeos o de los Estados Unidos de América [49]. Además, sabemos que el 85% de los costos relacionados con el cuidado lo asume principalmente el cuidador primario, mientras que el 15% lo asume el estado [50]. Si consideramos que la gran mayoría de adultos mayores discapacitados en México permanece al cuidado de sus familiares, esta es una problemática sumamente relevante que se debe de tomar en cuenta.

1.5 Prevención de estas enfermedades

Actualmente, México no cuenta con una política nacional de atención a las enfermedades neurológicas asociadas al envejecimiento. Es decir, no existen guías establecidas sobre qué acciones se han de seguir en materia de detección, tratamiento y seguimiento de la EA o de la EVC. Tampoco se cuenta con los recursos, ni la infraestructura para garantizar la atención y el cuidado a largo plazo de todos los pacientes discapacitados por EN, ni se cuenta con la información sobre indicadores que nos permitan monitorear y evaluar la calidad de vida de esta población.

Si bien existen algunas instituciones especializadas para el diagnóstico y el tratamiento de ambas enfermedades, estas no son capaces de sobrellevar la demanda, lo que genera que los diagnósticos se hagan de manera tardía, cuando las secuelas o el deterioro está avanzado y por lo tanto es evidente. Entonces, la atención del paciente durante todo el tiempo que dura la enfermedad recae en la familia y la sociedad civil en su conjunto.

Este panorama, más la alta prevalencia que tenemos de los principales factores de riesgo de estas enfermedades, refuerza el llamado a priorizar el enfoque en intervenciones preventivas a nivel de población que podrían reducir sustancialmente la prevalencia de EN como la EA y la EVC, en la población que envejece. De acuerdo con la evidencia, en LA, el 56% de casos de EA es prevenible y las estrategias preventivas podrían retrasar de uno a tres años el inicio de la enfermedad, lo que a su vez podría reducir la prevalencia hasta en un 50% [2].

Sin embargo, el estudio de programas de intervención enfocados a prevenir factores de riesgo asociados a EA y EVC, es una línea de investigación de las menos desarrolladas en México. Es necesario profundizar en ésta, para tener información que nos permita desarrollar estrategias de intervención eficaces y adaptadas a las necesidades de nuestra población. También es necesario hacer estudios de plausibilidad que nos permitan saber si la eficacia comprobada en otros países de algunas técnicas de intervención enfocadas en la prevención es aplicable a nuestro contexto; y posteriormente considerar su implementación para demostrar su efectividad y razón de costo/beneficio favorable, y así generar programas de intervención eficaces y acordes a nuestra idiosincrasia.

1.6 Conclusiones

La EA y la EVC son enfermedades neurológicas asociadas al envejecimiento que tienen una alta prevalencia en el mundo y en México. Esto plantea importantes retos al sector salud ya que son enfermedades que pueden llegar a generar discapacidad y no existen procedimientos estandarizados para su diagnóstico, ni unidades especializadas para su tratamiento. Además, ambas enfermedades tienen como principales factores de riesgo la HAS, la obesidad y la DM2. Estas tres enfermedades también tienen altísimas prevalencias en la población mexicana y a pesar de la existencia de políticas públicas para su control, no se ha podido controlar su aumento. Sin embargo, ante este panorama, es necesario recordar que son factores de riesgo modificables, asociados al estilo de vida. Esto quiere decir que tienen un gran potencial preventivo. Entonces, necesitamos de manera urgente, hacer investigación para implementar distintos programas de intervención dirigidos a la prevención de estos factores de riesgo, que abarquen los diferentes sectores de la población.

Bibliografía

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-80.
2. Licher S, Darweesh SKL, Wolters FJ, Fani L, Heshmatollah A, Mutlu U, et al. Lifetime risk of common neurological diseases in the elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(2):148-56.

3. Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):255-65.
4. Agudelo BM, Giraldo RL, & Rojas RM. Systematic and Comparative Analysis of the Burden of Alzheimer's Disease and Other Dementias in Mexico. Results at the National and Subnational Levels, 1990–2019. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease.* 2023; 10(1): 120-129.
5. Parra RL, González MJ, Gómez DH, Gutiérrez RL, López OM, García PC, & Medina CR. The burden of disease in Mexican older adults: premature mortality challenging a limited-resource health system. *Journal of aging and health.* 2020; 32(7-8): 543-553.
6. Gutiérrez RLM, García PMC, Roa RPA, Martínez RA. *La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud.* Mexico. Intersistemas S.A. de C.V; 2017.
7. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. *World Alzheimer report 2015: the global impact of dementia, an analysis of prevalence, incidence, costs and trends.* London UK: Alzheimer's Disease International; 2015.
8. Llibre-Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet.* 2008;372(9637):464-74.

9. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63-75.e2.
10. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre-Rodriguez JJ, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet.* 2012;380(9836):50-8.
11. Wong R, Michaels-Obregon A, Palloni A. Cohort Profile: The Mexican Health and Aging Study (MHAS). *Int J Epidemiol.* 2017;46(2):e2.
12. Mejia-Arango S, Gutierrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health.* 2011;23(7):1050-74.
13. American Psychiatric Association, D., & American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5, No. 5)*. Washington, DC: American psychiatric association.
14. Atri, A. (2019). The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Medical Clinics*, 103(2), 263-293.
15. Iliffe, S., Manthorpe, J., & Eden, A. Sooner or later? Issues in the early diagnosis of dementia in general practice: a qualitative study. *Family Practice.* 2003; 20(4):376-381.

16. Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., & Karagiannidou, M. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. 2016
17. Geldmacher, D. S., & Kerwin, D. R. Practical diagnosis and management of dementia due to Alzheimer's disease in the primary care setting: an evidence-based approach. *The primary care companion for CNS disorders*. 2013; 15(4).
18. Aldus, C., Arthur, A., Dennington-Price, A., Millac, P., Richmond, P., Fox, C., & Savva, G. Undiagnosed dementia in primary care: a record linkage study. *Health Services and Delivery Research*. 2020; 8(20).
19. Astudillo-Garcia, C. I., Jaime, B. P. V., Ávila, X. G., Austria-Corrales, F., & Velásquez, J. J. M. Trends in dementia consultations in two psychiatric hospitals in Mexico City: 2010-2018: *Health services research/Services*. *Alzheimer's & Dementia*. 2020; 16, e043393.
20. Heshmatollah A, Mutlu U, Koudstaal PJ, Ikram MA, Ikram MK. Cognitive and physical impairment and the risk of stroke - A prospective cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):6274.
21. Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *Int J Stroke*. 2019;14(8):806-17.
22. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439-58.

23. Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., & Hamidi, S. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795-820.
24. Marquez-Romero JM, Arauz A, Gongora-Rivera F, Barinagarrementeria F, Cantú C. The burden of stroke in Mexico. *Int J Stroke*. 2015;10(2):251-2.
25. Murray CJL, Lopez AD. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2017;390(10100):1460-4.
26. Martínez-Salgado C. Los caminos hacia la muerte en México a comienzos del siglo XXI. Una aproximación preliminar a la mortalidad por causas según condición de derechohabiencia. *Papeles de Población*. 2020(104):101-54.
27. De la Cruz-Góngora, V., Chiquete, E., Gómez–Dantés, H., Cahuana-Hurtado, L., & Cantú-Brito, C. Trends in the burden of stroke in Mexico: A national and subnational analysis of the global burden of disease 1990–2019. *The Lancet Regional Health-Americas*. 2022; 10, 100204.
28. Pandian, J. D., Kalkonde, Y., Sebastian, I. A., Felix, C., Urimubenshi, G., & Bosch, J. Stroke systems of care in low-income and middle-income countries: challenges and opportunities. *The Lancet*. 2020; 396(10260): 1443-1451.
29. Torres-Arreola, L. D. P., Doubova, S. V., Hernandez, S. F., Torres-Valdez, L. E., Constantino-Casas, N. P., Garcia-Contreras, F., & Torres-Castro, S. Effectiveness of two rehabilitation strategies provided by nurses for stroke patients in Mexico. *Journal of Clinical Nursing*. 2009; 18(21): 2993-3002.

30. Aguilar-Salas, E., Rodríguez-Aquino, G., García-Domínguez, K., Garfias-Guzmán, C., Hernández-Camarillo, E., Oropeza-Bustos, N., ... & Cantú-Brito, C. Acute Stroke Care in Mexico City: The Hospital Phase of a Stroke Surveillance Study. *Brain Sciences*. 2022; 12(7): 865.
31. del Pilar Torres-Arreola, L., Valenzuela-Flores, A. A., & Villa-Barragán, J. P. Characterization of stroke patients attended at IMSS hospitals in Mexico City. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2018; 56(1): 18-25.
32. Bustamante Valles, K., Montes, S., Madrigal, M. D. J., Burciaga, A., Martínez, M. E., & Johnson, M. J. Technology-assisted stroke rehabilitation in Mexico: a pilot randomized trial comparing traditional therapy to circuit training in a Robot/technology-assisted therapy gym. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2016;13:1-15.
33. Ruiz-Sandoval, J. L., Briseño-Godínez, M. E., Chiquete-Anaya, E., Arauz-Góngora, A., Troyo-Sanromán, R., Parada-Garza, J. D. & PREMIER Investigators. Public and private hospital care disparities of ischemic stroke in Mexico: results from the Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral (PREMIER) Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27(2): 445-453.
34. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58 Suppl 2(Suppl 2):S325-8.
35. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... & Mukadam, N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020; 396(10248): 413-446.

37. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Medina C, Barquera S. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. *Ensanut MC 2016. Salud Publica Mex.* 2018;60(3):233-243.
36. Mukadam, N., Sommerlad, A., Huntley, J., & Livingston, G. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. *The Lancet Global Health.* 2019; 7(5): e596-e603.
38. Barquera, S., Hernández-Barrera, L., Trejo-Valdivia, B., Shamah, T., Campos-Nonato, I., & Rivera-Dommarco, J. Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. *Ensanut 2018-19. salud pública de México.*2020; 62(6): 682-692.
39. Latnovic, L., & Rodriguez Cabrera, L. Public health strategy against overweight and obesity in Mexico's National Agreement for Nutritional Health. *International journal of obesity supplements.* 2013; 3(1): S12-S14.
40. Rtveldze, K., Marsh, T., Barquera, S., Romero, L. M. S., Levy, D., Melendez, G., & Brown, M. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public health nutrition.* 2014; 17(1): 233-239.
41. Aguilar-Ramirez, D., Alegre-Díaz, J., Gnatiuc, L., Ramirez-Reyes, R., Wade, R., Hill, M., & Tapia-Conyer, R. Changes in the diagnosis and management of diabetes in Mexico City between 1998–2004 and 2015–2019. *Diabetes Care.* 2021; 44(4): 944-951.

42. Spauwen PJ, Kohler S, Verhey FR, Stehouwer CD, van Boxtel MP. Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change: results from the Maastricht Aging Study. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1554-61.
43. Salinas RM, Hiriart M, Acosta I, Sosa AL, Prince MJ. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia in a Mexican population. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1234-9.
44. Salinas-Contreras RM, Hiriart-Urdanivia M, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz AL. Diabetes mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de población urbana y rural. *Arch Neurocienc*. 2013;18(Suppl: 1):1-7.
45. Downer B, Kumar A, Mehta H, Al Snih S, Wong R. The Effect of Undiagnosed Diabetes on the Association Between Self-Reported Diabetes and Cognitive Impairment Among Older Mexican Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016;31(7):564-9.
46. Garcia-Lara JM, Aguilar-Navarro S, Gutiérrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. The metabolic syndrome, diabetes, and Alzheimer's disease. *Rev Invest Clin*. 2010;62(4):343-9.
47. Garcia-Peña MC, Gonzalez-Gonzalez C. La enfermedad crónica y los costos de la salud al envejecer. *Geriatría*. 2013.
48. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*. 2015;385(9967):549-62.

49. Prince M, Dementia Research G. Care arrangements for people with dementia in developing countries. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(2):170-7.
50. Rosas-Carrasco O, Guerra-Silla MG. Sobrecarga del cuidador de enfermos con demencia. México: Instituto Nacional de Geriátría; 2011.

Capítulo 2

La epigenética en el envejecimiento y en las enfermedades neurológicas

Ernesto Soto-Reyes, Cynthia Sámano y Aylin del Moral-Morales

Introducción

El término de epigenética significa “por encima de la genética” y fue propuesto por primera vez por el biólogo británico, Conrad Waddington, en 1939 [1]. En un principio, este vocablo fue utilizado para describir a los eventos moleculares involucrados en el desarrollo embrionario [2]; pues el ambiente participa de manera tal, que eventos como la exposición a agentes infecciosos como toxoplasma, influenza, rubéola entre otros patógenos, se han asociado con el riesgo a padecer esquizofrenia y trastornos del espectro autista [3–5]. Esto apunta a que el ambiente podría estar ligado al desarrollo de enfermedades neurológicas, y por ende los procesos epigenéticos podrían ser en parte responsables. Sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales el ambiente podría influir a largo plazo en las enfermedades neurológicas y el envejecimiento celular son complejas y dependen de varios factores, dentro de los que destacan los factores genéticos y epigenéticos [6]. Existen procesos epigenéticos que participan en orquestar la regulación transcripcional, éstos han tomado gran relevancia en el campo de estudio ya que la desregulación de cualquiera de estos componentes podría ser responsable del inicio o desarrollo de enfermedades (Figura 2.1A). Dentro de dichos procesos destacan la metilación y desmetilación del ADN y el ARN; las modificaciones post-traduccionales de las histonas; la remodelación de la cromatina; y recientemente, los ARN no

codificantes (ARNnc, por las siglas en inglés de *non-coding RNA*) [7] Últimamente, se ha acuñado un nuevo término conocido como “neuroepigenética” el cual implica el estudio de los procesos epigenéticos centralizados en las neuronas. Una de las diferencias sustanciales es que este tipo de modificaciones no tiene la capacidad de propagarse a las células de la progenie, ya que éstas no tienen la capacidad de dividirse. Por ello, la neuroepigenética evalúa los mecanismos implicados en la adaptación de estas células a su entorno a través de cambios en su transcriptoma por medio de los distintos mecanismos epigenéticos [7].

2.1 La metilación del ADN

La metilación del ADN es un proceso epigenético donde un grupo metilo es adicionado en la posición 5 de la citosina (5mC) que conforma principalmente un dinucleótido CpG. La metilación del ADN es catalizada por una familia de enzimas conocidas como ADN metil-transferasas (DNMT, por las siglas en inglés de *ADN methyltransferase*). La función de dichas enzimas es transferir un grupo metilo desde el donador universal conocido como la S-adenosil-metionina (SAM, por las siglas en inglés de *S-adenosyl methionine*), al carbono 5 del residuo de citosina para así formar a la 5mC [8]. Las DNMT se clasifican en dos grandes grupos: DNMT *de novo* y DNMT de mantenimiento. Las primeras tienen la capacidad de incorporar un grupo metilo en el ADN donde previamente no existía, y entre ellas se encuentran a las enzimas DNMT3A, la DNMT3B y la DNMT3L [9]. Debido a su función, se encuentran muy activas durante las etapas tempranas del desarrollo, siendo responsables de establecer todo el metiloma temprano del cigoto [10,11]. Por otro lado, la DNMT1 es una enzima clasificada como de mantenimiento, ya que conserva los

patrones de metilación previamente establecidos durante la replicación del ADN; aunque su participación no es exclusiva, ya que se ha visto que las DNMT3 A/B también participan, aun cuando la función principal de estas últimas sea la metilación de *ново* (figura 2.1B) [9]. Muchas de las marcas epigenéticas son reconocidas por distintas proteínas que interpretan e influyen en la respuesta a nivel genómico, y la metilación del ADN no es la excepción. Las proteínas de unión a ADN metilado (MBP, por las siglas en inglés de *methyl binding protein*), pertenecen a una familia de proteínas que contienen dominios de unión al ADN metilado (MBD, por las siglas en inglés de *methyl-CpG-binding domain*) y son las responsables de leer e interpretar a la metilación del ADN (figura 2.1C) [12]. A su vez, estas proteínas forman complejos con remodeladores de la cromatina, acetilasas y desacetilasas de histonas entre otras, que confieren la capacidad de alterar el estado de la cromatina en un sitio específico, alterando así la actividad transcripcional [12]. Existen más de once proteínas que contienen un dominio MBD, donde la proteína 2 de unión a CpG metiladas (MeCP2), fue la primera proteína caracterizada que contiene este dominio; posteriormente se identificaron las MBD 1-6 mediante homología de secuencias comparadas con MeCP2 (figura 2.1C). De hecho, la función de la proteína de MeCP2 ha sido bien caracterizada dentro del neurodesarrollo; se sabe que la mutación del gen que codifica para dicha proteína es característica del síndrome de Rett (RTT) y que el síndrome de duplicación de MeCP2 (MDS) es causado por la pérdida o ganancia de la función de MeCP2 [11].

reconocida por una familia de proteínas de unión a ADN metilado (MBP), que están enlistadas en el recuadro color rosa. Creado con BioRender.com

2.1.1 La oxidación de la 5mC y su papel en enfermedades neurológicas

El cerebro se caracteriza por una adaptación al ambiente vía cambios en la expresión génica donde participan los factores de transcripción y los procesos epigenéticos. En particular, los procesos epigenéticos en el cerebro han llamado la atención pues son estos los que tienen la capacidad de generar la capacidad dinámica a nivel molecular para que las células puedan adaptarse a su entorno. En ese sentido, y debido a que la metilación del ADN es una marca covalente y por tanto difícil de remover, durante mucho tiempo se creyó que era poco plausible encontrar un mecanismo capaz de llevar un proceso de desmetilación activa. Fue hasta el año 2011 cuando se demostró que la familia de enzimas TET tienen la capacidad de oxidar a la 5mC [13,14]. La familia está constituida por tres miembros, TET1, TET2 y TET3 las cuales tienen la capacidad de catalizar la oxidación sucesiva de la 5-metilcitosina a 5-hidroximetilcitosina (5hmC), 5-formilcitosina (5fC) y 5-carboxicitosina (5caC) (figura 2.1A) [13–15]. Las proteínas TET son extremadamente grandes (180-230 kDa) y para que puedan llevar a cabo el proceso de oxidación, requieren de la α -cetoglutarato (α -KG) y de Fe (II) [13,14]. El sitio catalítico de estas enzimas se encuentra en su carboxilo terminal y este se une preferentemente a citosinas que se encuentran en un contexto de CpG, sin tener interacción con las bases del ADN que rodean a estos sitios [16]. Principalmente las bases 5fC y 5caC son intermediarias del proceso de desmetilación del ADN, ya que estas bases pueden sufrir un proceso de desaminación vía la escisión dependiente de glicosilasas, mediada por la

ADN glicosilasa de timina (TDG), para después ser reparada por la maquinaria de reparación por escisión de bases (BER) generando así una citosina no modificada [17]. A su vez, la 5mC y la 5hmC pueden transformarse en timina y 5-hidroximetiluracilo (5hmU) por la acción de una familia de proteínas conocidas como AID/APOBEC las cuales son un grupo de citidina deaminasas [18]. El fenómeno de oxidación de la 5mC fue asociado como un proceso intermedio para generar una citosina no modificada, describiendo así el primer proceso de desmetilación activa en el ADN. Esto abrió un gran campo en la investigación, pues sugería que la metilación del ADN no era tan estática como se creía, y muchas de las células podían restablecer sus patrones de metilación a través de estas enzimas. Principalmente se ha observado que el hipocampo presenta un incremento de los niveles de la 5hmC en los pacientes con la EA. Un estudio molecular mostró que el 64% se encuentra presente en regiones promotoras y en los cuerpos de los genes [19]. La participación de la desmetilación en la EA ha sido controversial, ya que otros estudios no encontraron variaciones en la 5mC y 5hmC [20-23] tanto en la corteza entorrinal como en el cerebelo de pacientes con EA.

2.1.2 El papel de la metilación del ADN en la enfermedad de Alzheimer

En algunas enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer (EA), se han observado cambios significativos en la metilación del ADN. Mediante pruebas de inmunohistoquímica, un estudio de las neuronas del tejido cortical en pacientes con EA demostró una disminución de la 5mC en comparación con los controles [24,25]. A nivel molecular, se han observado cambios en los patrones de metilación de sitios CpGs en los genes *ANK1*, *CDH23*, *DIP2A*, *RHBDF2*, *RPL13*, *SERPINF1* y *SERPINF2*; se observó

que dichos cambios se asocian con alteraciones en la expresión (figura. 2.2). De manera interesante, estos mismos cambios en el metiloma fueron observados en pacientes presintomáticos que no presentan un deterioro cognitivo, pero que sí presentan la acumulación patológica amiloide, lo que sugiere que podría ser un fenómeno temprano de la enfermedad [26]. Recientemente, se ha reportado que algunos genes previamente caracterizados como hipermetilados en la EA como *ANK1* estaban subestimados, pues presentaban otro tipo de modificación relacionada con la oxidación de la 5-metilcitosina (5mC), la cual abordaremos más adelante [27]. En conclusión, estos datos apuntan a que la metilación del ADN participa de manera importante en los procesos neurodegenerativos, y esto abre un nicho de oportunidad en la búsqueda de marcadores tempranos relacionados con el inicio o desarrollo de estas enfermedades.

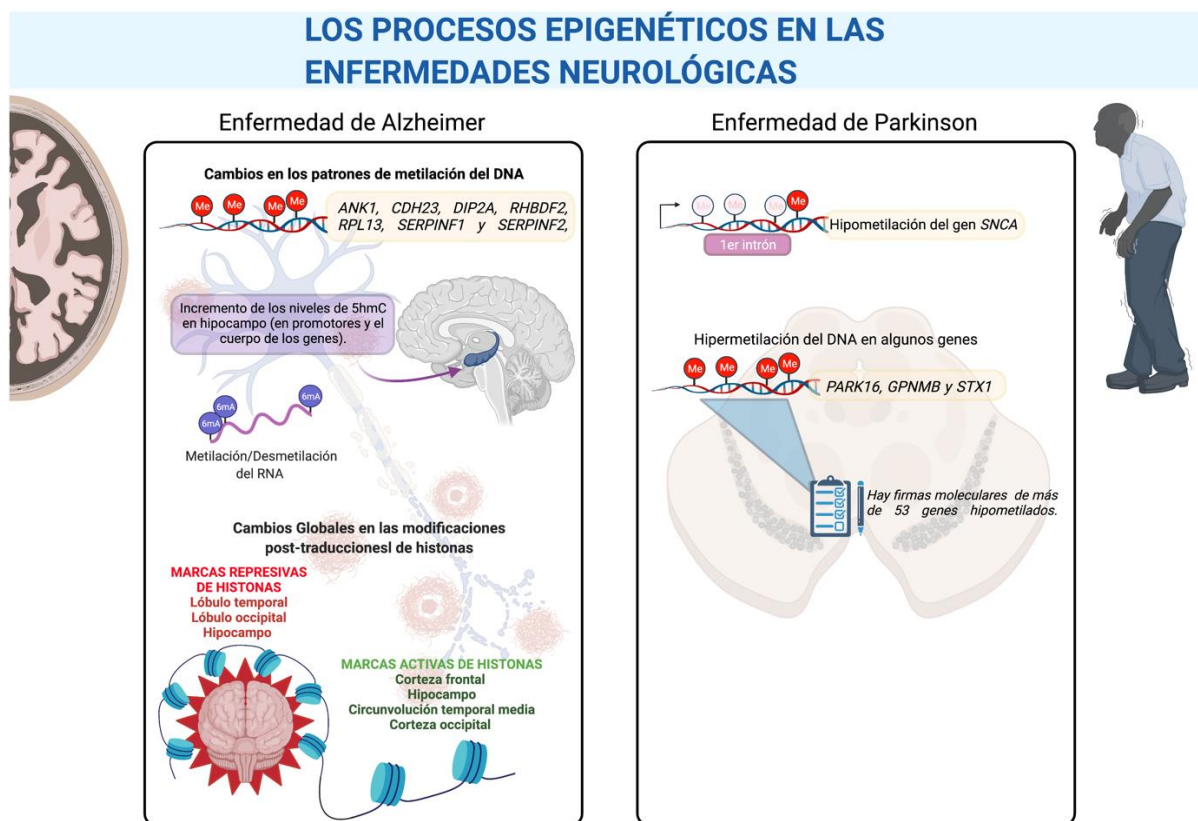


Figura 2.2 Los procesos epigenéticos en las enfermedades neurológicas.

Representación gráfica donde se observan los distintos eventos epigenéticos desregulados tanto en la enfermedad de Alzheimer como en la enfermedad de Parkinson. Entre estos destacan la hiper e hipometilación del ADN de los genes *ANK1*, *CDH23*, *DIP2A*, *RHBDF2*, *RPL13*, *SERPINF1* y *SERPINF2* la metilación de ARN e incremento de la 5hmC en hipocampo, así como cambios globales de las modificaciones post-traduccionales de las histonas. Creado con BioRender.com

El proceso de metilación del ADN es altamente dinámico, ya que la 5mC puede ser removida de manera pasiva o activa, esto quiere decir que la ausencia de actividad de las enzimas responsables de metilar el ADN y/o la falta de sustrato (SAM) conlleva a la pérdida de dicha marca. Por otro lado, enzimas como las TET (por las siglas en inglés de, *ten-eleven translocation*), que son una familia de proteínas conformadas por la TET1, TET2 y TET3, respectivamente tienen la capacidad de oxidar a la 5mC mediando así el proceso de desmetilación activa del ADN [28]. A su vez, la metilación de adeninas (6mA) ha sido ampliamente reportada en procariontes y en menor abundancia en eucariontes; actualmente el papel de la 6mA en eucariontes es un campo nuevo de estudio [29]. Particularmente en cerebro, la metilación del ADN se ha relacionado con el silenciamiento de genes; pero también, es un componente esencial en la adquisición y almacenamiento de la memoria, donde la metilación podría modificar el corte y empalme alternativo de los transcritos, afectando la expresión de los genes involucrados y con ello, alterar la plasticidad funcional y las conexiones sinápticas [30]. Está reportado ampliamente que cambios tanto en la cantidad, como en la distribución de la 5mC son de los componentes

más importantes en el inicio o desarrollo de muchas enfermedades; muchas veces estos fenómenos están ligados a la desregulación tanto de las enzimas responsables de establecer dichas marcas como también en las proteínas lectoras responsables de interpretarlas [31].

2.1.3 La metilación del ADN en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) esporádica se ha conceptualizado como un cúmulo de eventos tanto genéticos como ambientales, acompañados de cambios relacionados con la edad y susceptibilidad individual que en conjunto podrían ser los desencadenantes de dicha enfermedad [32]. La prevalencia de EP se encuentra en el 1% de la población mayor de 60 años. Dentro de los hallazgos neuropatológicos se encuentran la presencia de cuerpos de Lewy que contienen α -sinucleína (*SNCA*) y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la *sustancia nigra pars compacta (SNpc)*, esto se manifiesta en trastornos del movimiento como temblor, rigidez y bradicinesia [32]. El estudio de los componentes epigenéticos como factores de riesgo para el desarrollo de EP han sido recientemente propuestos. Como ejemplo de ello, el grupo de Jowaed y colaboradores demostró que el gen *SNCA*, que es uno de los genes descritos relacionados con riesgo para el desarrollo de EP, se encuentra metilado en el primer intrón [33]. La pérdida de la metilación de *SNCA* podría asociarse con alteraciones en su expresión, aunque existe controversia en la literatura al respecto [34,35]; cabe destacar que el primer intrón de *SNCA* se ha observado desmetilado en muestras de *sustancia nigra* de pacientes que presentan EP esporádica (figura 2.2) [33]. A su vez, otros genes como *PARK16*, *GPNMB* y *STX1B* se han encontrado aberrantemente metilados en pacientes con EP

(*International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC) & Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2)*, 2011, p.). Un estudio reciente identificó por medio de análisis de microarreglos de expresión y el análisis del metiloma a potenciales biomarcadores en sangre que pudieran participar en la patología de EP. Estas firmas moleculares están compuestas por 53 genes que se encontraron hipometilados y sobre-expresados (figura 2.2) [36]. Estos datos abren una ventana de oportunidad donde la búsqueda de perfiles epigenéticos podría contribuir a un diagnóstico temprano de la EP. Los antecedentes que existen en la literatura hacen suponer que éste será un reto científico relevante, ya que al parecer dicho fenómeno no depende de un solo biomarcador, sino de un conjunto de eventos epigenéticos que a mediano plazo podrían verse aplicados en la clínica para la detección temprana de demencia y/o la identificación de la progresión de la enfermedad.

2.2 La metilación de la N⁶-metiladenosina en el ARN

Una de las características fundamentales de las neuronas es que tienen una capacidad única para estar en una constante adaptación y respuesta a señales que pueden alterar tanto la eficacia de la sinapsis como también la conectividad neural. En la última década, se han realizado avances tecnológicos y bioquímicos que han permitido identificar otras modificaciones como la N⁶-metiladenosina (m⁶A) [37]. Esta marca epigenética está presente en el ARN de distintos organismos, desde procariontes hasta levaduras y plantas: donde se ha implicado en distintos procesos como diferenciación celular y meiosis. Principalmente, esta marca se ha visto presente en la secuencia consenso de RRACH (donde la R representa una purina (G/C), y la A es el sitio que puede modificarse

por la m6A, mientras que la H representa una base no guanina). Esta marca se presenta preferencialmente en la UTR 3' (por las siglas en inglés de *untranslated region 3'*) cercano al sitio de codón de alto y en el sitio UTR 5' (por las siglas en inglés de *untranslated region 5'*) de los ARN, aunque también se ha encontrado tanto en los exones como en el sitio de inicio de la transcripción [38]. Distintos autores han propuesto que la m6A pudiera funcionar como señal de reconocimiento a proteínas lectoras, afectando así la función del transcrito. De manera interesante, la m6A se ha relacionado dentro del proceso de desarrollo y se ha encontrado de manera muy abundante en el cerebro de roedores adultos mediante ensayos de inmunoprecipitación de ARN y de secuenciación empleando anticuerpos específicos en contra de la m6A [39,40]. Por ello, se ha propuesto que la m6A es relevante en el desarrollo cerebral tanto temprano como tardío, y que su desregulación podría derivar en la desregulación de genes clave en el envejecimiento, así como en la EA y otros padecimientos neurodegenerativos [41]. Parte de la explicación a estos fenómenos estriba en que, alteraciones de las enzimas responsables de establecer y reconocer a la marca de la m6A en regiones alternativas del 3'-UTR del ARN mensajero, conllevan a una disminución dicho reconocimiento; fomentando el envejecimiento celular (figura 2.2) [41]. Particularmente en neuronas, los ARN que presentan la m6A se distribuyen en estructuras más especializadas como axones, dendritas, terminales nerviosas presinápticas y espinas dendríticas, lo que apunta a que la m6A podría estar implicada tanto en la transmisión sináptica como en la plasticidad neuronal [42].

2.3 Las modificaciones post-traduccionales de las histonas

En las células eucariotas el ADN se encuentra empaquetado en forma de cromatina, cuya unidad funcional es el nucleosoma. Cada nucleosoma está compuesto por un octámero constituido por cuatro histonas (H3, H4, H2A y H2B), las cuales presentan una región amino terminal rica principalmente en lisinas a las cuales se le enrollan 147 pares de bases de ADN [43]. Las modificaciones post-traduccionales de las histonas son marcas epigenéticas muy versátiles que están a su vez estrechamente conectadas en diferentes procesos celulares como el desarrollo y la adaptación de la célula a los estímulos ambientales. A su vez, su desregulación se relaciona con distintas enfermedades, entre ellas, las neurológicas. Por ello, cambios globales de las modificaciones post-traduccionales de histonas que pueden presentar los cerebros con la EA están relacionados con la activación transcripcional como la trimetilación en la histona H3 lisina 4 (H3K4me3), la acetilación de las histonas H3K9, H3K14, H3K18 y H3K23 y de la histona H4 lisinas 5, 8, 12 y 16. Mientras que alteraciones en las marcas de metilación de histonas como la di y trimetilación de la H3K9me2 y K9me3 podrían asociarse con la formación de una heterocromatina aberrante y, por lo tanto, con la represión transcripcional [44]. Muchos de estos cambios han sido reportados en distintas regiones del cerebro como corteza frontal, hipocampo, circunvolución temporal media, y corteza occipital, entre otras, que presentan cambios en las marcas de histonas relacionadas con activación transcripcional (figura 2.2) [24,44–46]. También se han reportado alteraciones en marcas de histonas implicadas en la represión transcripcional en cerebros de individuos con la EA, tanto en el lóbulo temporal como en el lóbulo occipital y el hipocampo (figura 2.2) [45,47,48]. Parte de las discrepancias que se tienen en la literatura estriban en que el estudio de las modificaciones post-traduccionales de las histonas en tejido cerebral *post-mortem* han sido un gran reto científico, ya que se ha reportado que las marcas de

histonas como la H3K4me3 H3K9me2/K9me3, H3K27me2/K9me3 y H3K36me3 son estables 48-72 horas post-mortem, mientras que la acetilación es más inestable (la cual disminuye en menos de 24 horas). Por lo tanto, muchos de los estudios deben de tener en cuenta la estabilidad de las marcas de histonas para evitar así una interpretación errónea de los resultados [49].

2.4 Los ARN no codificantes en la regulación de mecanismos fisiopatológicos en el sistema nervioso

Los avances tecnológicos en la secuenciación genómica y las nuevas tecnologías para el análisis genómico han hecho cambiar nuestra visión sobre la organización y contenido del genoma. Ahora se sabe que hay más genes que codifican para moléculas de ARN que para proteínas, se ha demostrado que ~70% del genoma humano se transcribe de forma activa, del cual sólo el ~2% del genoma total está representado en ~19,000 - 20,000 transcritos que codifican para proteínas [50,51]. Se estima que ~99% del total de ARN está compuesto por ARNnc, por lo que se puede decir que su número va en aumento, lo cual ha permitido reevaluar sus funciones biológicas [52,53]. Los ARNnc se definen como transcritos que no codifican para una proteína; pero son elementos activos, versátiles y muy abundantes en las células, que fungen como factores clave en la regulación de la expresión génica y en diversos procesos biológicos a nivel celular, molecular, fisiológico e incluso patológico. Algunos ARNnc tienen función constitutiva y se conocen como de mantenimiento celular (en inglés como *housekeeping RNA*), haciendo referencia a las funciones integrales y esenciales que ejercen en diversos procesos celulares. Tal es el caso de los ARN ribosomales (ARNr), los ARN de transferencia (ARNt), los ARN

pequeños nucleares (ARNsn) y los ARN pequeños nucleolares (ARNsno). Sin embargo, la población de los ARN es muy amplia y heterogénea, y comprende otros ARNnc conocidos como reguladores, los cuales modulan la expresión de genes a nivel epigenético, transcripcional y post-transcripcional. Basados en su tamaño, los ARNnc se clasifican en: pequeños, largos (ARNsnc y ARNlnc por sus siglas en inglés, respectivamente) e incluso macro (figuras 2.1A y 2.3). No obstante, hay diversos ARNnc que incluso no han sido clasificados (*Ensembl genome database*; <https://www.ensembl.org/index.html>) [51]. Los ARNsnc y ARNlnc se expresan en todas las especies animales y desempeñan un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos e incluso patológicos. Particularmente, en el sistema nervioso los ARNnc regulan diversas funciones fisiopatológicas; algunos de ellos se describen a continuación [54–56].

2.4.1 ARN no codificantes pequeños (ARNsnc)

Los ARNsnc junto con otras moléculas participan en la regulación génica, a través de la interferencia o la modificación del ARN. A la fecha se han descrito diversos ARNsnc, entre ellos: ARNmicro (ARNmi), ARNsn, ARNsno, ARN pequeño de interferencia (ARNsi) y los ARN que interactúan con Piwi (ARNpi), entre otros (figura 2.3). Todos ellos pueden considerarse reguladores en la determinación del linaje neuronal, neurogénesis, formación y plasticidad de las sinapsis, proliferación de células madre neurales, diferenciación, y en los mecanismos de respuestas cuando se desarrolla alguna enfermedad neurodegenerativa [52,57]. En la siguiente sección se describen algunas de

las funciones reguladoras más relevantes de los ARNmi y ARNpi en condiciones fisiopatológicas en el sistema nervioso central (SNC).

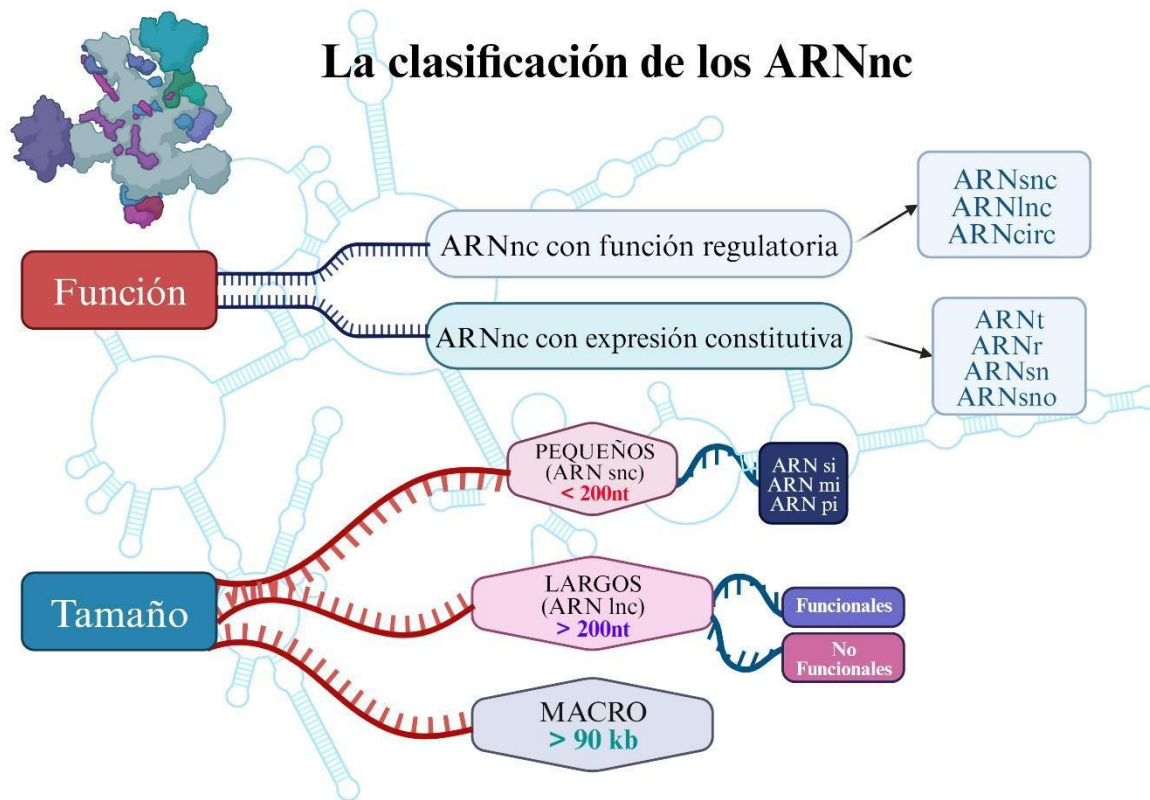


Figura 2.3. Clasificación de los ARN no-codificantes (ARNsnc). Se ilustra la clasificación de los ARNnc de acuerdo con su función y tamaño. La primera clasificación hace referencia a los ARNnc constitutivos (*housekeeping*) cuya función es ejercer diversos procesos celulares; y los ARNnc reguladores, los cuales modulan la expresión de genes a nivel epigenético, transcripcional y post-transcripcional. Mientras que la clasificación basada por tamaño es de acuerdo con el número de nucleótidos que los conforman, definidos en cortos, largos y macro (ARNsnc, ARNlnc y macro). La división de los ARNsnc a su vez agrupa a: ARNsi, ARNmi y ARNpi que modulan la expresión

génica. Mientras que los ARNinc categorizan a los funcionales y no funcionales que regulan la expresión de genes en *cis* o *trans* o intervienen en la transcripción e interactúan con el ADN, proteínas u otros ARN, respectivamente. Creado con BioRender.com

2.5 ARN micro (ARNmi)

Los ARNmi son tal vez el grupo más conocido y estudiado entre los ARNsnc. Están altamente conservados entre las especies, y su función principal es modular las actividades celulares a través de la regulación negativa de la expresión génica a nivel postranscripcional. La biogénesis de los ARNmi se puede resumir en tres pasos: 1) en el núcleo la transcripción de genes ARNmi genera ARNmi primario (ARNpri-mi); 2) el complejo Drosha y su proteína asociada DGCR8 (*DiGeorge syndrome critical region gene 8*), genera precursores de ARNmi (ARNpre-mi); y 3) los ARNpre-mi son exportados al citoplasma por la exportina-5/RanGTP para formar dúplex de ARNmi maduro por medio de la ARNsa Dicer III [58]. Los ARNmi maduros se integran al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) donde se une a la región 3'-UTR de los ARNm para desestabilizarlos [59]. En general, la afinidad entre los ARNmi y los ARNm resulta en la degradación del transcrito, mientras que la complementariedad parcial puede inducir la remoción del capuchón (cap) o la desanilación del ARNm blanco, lo que induce la inestabilidad en la inhibición de la traducción [60].

En el SNC de mamíferos, los ARNmi intervienen en varias etapas de la diferenciación neuronal, la dendritogénesis, la formación y maduración de sinapsis [61], así como en procesos de plasticidad sináptica [62]. También se han asociado con mecanismos en el

SNC de orden superior como la memoria, y con otras funciones integrativas como la visión y la audición, así como con algunos trastornos neuropsiquiátricos [63]. Un aspecto interesante de los ARNmi es que no actúan como “interruptores de encendido y apagado”, sino más bien ajustan o modulan los perfiles de expresión génica [64]. Además, los ARNmi son muy estables y se encuentran en altas concentraciones a niveles séricos, por lo que se consideran excelentes biomarcadores para el diagnóstico temprano de diversas enfermedades neurodegenerativas, neuropsiquiátricas y aquellas asociadas al envejecimiento [63,65,66].

2.5.1 El papel de los ARNmi en las enfermedades neurológicas

En el SNC la incidencia de enfermedades neurodegenerativas aumenta con la edad, y cada vez son más comunes debido a las influencias genéticas y ambientales. El gran desafío de la neurobiología ha sido esclarecer los mecanismos moleculares asociados a estas enfermedades. Se ha descrito que los ARNmi pudieran contribuir directamente al inicio de algunos procesos neurodegenerativos, a través de la regulación de algunas vías de señalización, afectando a su vez genes asociados a procesos neurodegenerativos [67,68]. También se ha demostrado que alteraciones en la biogénesis de los ARNmi inducen al desarrollo de procesos neurodegenerativos, lo cual sugiere que los ARNmi pueden ser un factor clave que contribuye en cierto grado a la neurodegeneración [69–71]. En las siguientes secciones se mencionan algunos ARNmi y su asociación con el desarrollo de algunas enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos.

2.5.1.1 Epilepsia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, <https://www.who.int/es>) la epilepsia es una enfermedad neurológica crónica no transmisible que afecta a personas de todas las edades en el mundo. Se caracteriza por convulsiones (descargas eléctricas excesivas) recurrentes y episodios breves de movimiento involuntarios. Los mecanismos responsables de la epileptogénesis son complejos y multifactoriales. Sin embargo, varios trabajos han evidenciado que diferentes ARNm están involucrados en los mecanismos moleculares asociados a la epilepsia. La propiedad que presentan los ARNm de tener múltiples blancos moleculares se ha considerado una ventaja para dirigir modificaciones moleculares en pacientes con epilepsia, ya que podría interrumpir varios procesos patológicos a la vez [72,73]. No obstante, las terapias basadas en ARNm siguen bajo rigurosa investigación, debido a que pudieran aumentar el potencial de efectos secundarios no deseados en pacientes [74].

2.5.1.2 Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS)

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés *Amyotrophic lateral sclerosis*), también conocida como la enfermedad de la motoneurona o de Lou Gehrig, es una patología de las motoneuronas del cerebro, tronco cerebral y médula espinal que controlan el movimiento de los músculos voluntarios. La mayoría de los casos son esporádicos, pero 5-10% presentan ALS familiar con herencia autosómica dominante, de los cuales el 20% de los casos presentan mutaciones en el gen que codifica para la superóxido dismutasa (*SOD 1*). Algunos estudios han mostrado las posibles aplicaciones

terapéuticas de los ARNmi para la ALS. Específicamente, la expresión de los miR-4649-5p, hsa-miR-4299 y mir-206 se han correlacionado con el progreso de algunos de los eventos patológicos en la ALS [75–77]. Es importante mencionar que varios ARNmi se han identificado en pacientes con ALS, los cuales se han asociado a diferentes etapas características y al deterioro clínico que se presenta a lo largo tiempo en esta enfermedad, sugiriendo que los ARNmi pudieran considerarse como biomarcadores.

2.6 Alteraciones en la biogénesis de ARN micro relacionadas con mecanismos patológicos en el sistema nervioso central

La biogénesis del ARN mensajero (ARNm) es un proceso fundamental en la expresión génica que involucra la transcripción y procesamiento de los genes en el núcleo celular, y está estrechamente relacionada con mecanismos patológicos en el sistema nervioso. En este contexto, se destacan algunas proteínas y complejos clave, como Drosha, la Ribonucleasa Dicer y el Complejo Silenciador Inducido por ARN (RISC).

2.6.1 La proteína Drosha

La alteración en la formación de ARNmi, específicamente causada por la deficiencia de DGCR8, es uno de los factores genéticos que contribuye a los fenotipos conductuales y neuronales asociados con microdeleciones del cromosoma 22q11.2 (donde se ubica el gen que codifica para Drosha), anomalía cromosómica predisponente para la esquizofrenia (SCZ). En este sentido, algunos trabajos se han enfocado en estudiar cómo las alteraciones en la formación de los ARNmi modifican la estructura y función de los

circuitos neuronales que se cree que subyacen a la susceptibilidad a SCZ, otros trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas como ALS [77-79]. Esto sugiere que la reducción de los niveles de DGCR8 parece ser un factor primario y clave en la alteración de la plasticidad sináptica a corto plazo en la corteza prefrontal y la memoria de trabajo y, por lo tanto, influye considerablemente en el desarrollo de algunas alteraciones de las funciones cerebrales que pudieran desencadenar la SCZ. Sin embargo, aún falta por explorar los factores que contribuyen con la reducción de la expresión del gen DGCR8, y evaluar su posible contribución como biomarcador temprano de la enfermedad [80–82].

2.6.2 La ribonucleasa Dicer

La ribonucleasa Dicer corta el ARN de doble cadena (ARNds) y el ARNpre-mi en pequeños fragmentos de ARN de interferencia (ARNsi y ARNmi) y facilita la activación del complejo del ARN de interferencia RISC (por las siglas en inglés de *ARN-induced silencing complex*). Dicer ejerce un papel fundamental en el SNC, no sólo al ser una enzima clave para la biogénesis de los ARNmi, sino también al modular finalmente la red de genes de ARNmi relevantes para la integridad neuronal [83,84]. Se ha demostrado que los niveles significativamente bajos de la proteína Dicer han sido detectados en pacientes con esclerosis hipocampal (HS, por las siglas en inglés de *Human Sclerosis*), patología común en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. En un modelo murino de HS también se detectaron niveles bajos de Dicer, lo que indica que la producción de ARNmi maduros es reducida [85,86]. Estos datos han sugerido que la alteración o eliminación de Dicer produce defectos en la red reguladora de ARNmi en el SNC, los

cuales pueden ser la causa potencial del inicio o progreso de una enfermedad neurodegenerativa.

2.6.3 Complejo silenciador inducido por ARN (RISC)

Los ARNmi interactúan con miembros de las familias de proteínas AGO y GW182 para formar el complejo multiproteico RISC, el cual representa un punto de revisión en la regulación y disponibilidad de los ARNmi [87]. Un desbalance en el ensamblaje de RISC influye en la formación y función de ARNmi, lo cual se ha asociado a la patogénesis de algunas enfermedades neurodegenerativas [86]. La esclerosis múltiple (EM), una enfermedad neurodegenerativa crónica del SNC que se manifiesta por un amplio espectro de mecanismos neuropatológicos que incluye la degeneración axonal, se ha asociado principalmente con alteraciones en el complejo RISC [88]. Específicamente, los oligodendrocitos (OL) expresan una disminución de la proteína AGO2 (componente clave de RISC), la cual afecta los procesos de diferenciación, supervivencia y por lo tanto la síntesis de mielina en los OL. Esto sugiere que los niveles de AGO2 y el inadecuado ensamble de RISC pueden ser factores críticos que regulan la expresión de los ARNmi durante el desarrollo de la MS, y podrían considerarse para el desarrollo de futuras terapias [89,90]. Las respuestas fisiopatológicas dependientes de los OL, que ocurren en el desarrollo y evolución de la MS, son influenciadas por la expresión diferencial de diversos ARNmi; lo que ha permitido replantear las terapias para estimular los procesos de remielinización [91,92]. Así, los ARNmi son biomoléculas que se han considerado como potenciales biomarcadores e importantes blancos terapéuticos para contrarrestar diversos procesos patológicos que ocurren en la MS [93–95].

2.7 Los ARN que interactúan con Piwi (ARNpi)

Los ARNpi pertenecen a la familia de los ARNsnc e interactúan con las proteínas de la clase PIWI de la familia argonauta, lo que les permite regular elementos transponibles. A lo largo del genoma existen diferentes regiones que codifican para ARNpi y se localizan en diversos tejidos, incluyendo el cerebro [96]. La transposición es un mecanismo molecular que contribuye a la estabilidad genómica y variabilidad genética en las poblaciones de individuos. No obstante, la acumulación de transposiciones dañinas puede generar daño acumulado en el ADN de las células neuronales, contribuyendo a la degeneración neuronal y al desarrollo de enfermedades neurológicas [97–99]. Así, por ejemplo, se ha demostrado que mutaciones en los genes que codifican para las proteínas PIWI (PIWI2 y PIWI4) se correlacionan con neuropatologías del espectro autista en infantes [34]. Además, la expresión diferencial de los ARNpi se ha descrito como un factor esencial en el síndrome de Rett (RTT), un trastorno genético neurológico del desarrollo caracterizado por la forma en que se desarrolla el cerebro, en el cual hay pérdida progresiva de las habilidades motoras y del habla [100]. Por otro lado, en varias taupatías (agregación patológica de la proteína tau en el cerebro) se ha sugerido que tau induce la descondensación de la cromatina y con ello la inhibición de la actividad de la vía PIWI/ARNpi; factores que contribuyen a la transcripción aberrante de elementos transponibles causando la muerte neuronal [101]. Los ARNpi están tomando gran importancia debido a la regulación de los mecanismos moleculares implicados en diversas enfermedades neurodegenerativas [102]. No obstante, aún no se ha determinado si los ARNpi detonan la patogénesis de una enfermedad, o si otros eventos

moleculares inducen desregulación de los ARNpi y con ello una cascada de eventos patológicos que amplifican una enfermedad neurológica.

2.8 Los ARNs no codificantes largos (ARNlnc)

De acuerdo con la información proporcionada por el NONCODE ~10,000 – 50,000 genes en el humano que codifican para ARNlnc [103–105]. Este tipo de ARNlnc son numerosos y la mayoría de ellos son transcritos por la ARN pol II. Pueden ser lineales o circulares y localizarse principalmente en el núcleo, aunque también pueden encontrarse en el citoplasma o mitocondria. Los ARNlnc pueden clasificarse en: (i) *funcionales*, cuyos transcritos regulan la expresión de genes en *cis* (silenciando o amplificando la expresión de genes proximales en el mismo cromosoma) o *trans* (silenciando o amplificando genes en diferentes cromosomas) y los (ii) *no funcionales*, los cuales pueden intervenir en la transcripción, en el núcleo o citoplasma e interactuar con el ADN, proteínas u otros ARNs (figura 2.3) [106–108]. Cabe señalar que ~40% de los genes que codifican para los ARNlnc se expresan en el cerebro [109]; esto es un número extraordinariamente alto considerando que en el genoma humano el número de genes que codifican para proteínas son ~20,000 - 25,000 y otros ~2,500 genes codifican para ARNm [103–105]. Los ARNlnc son capaces de regular mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales, pueden modificar las histonas y remodelar la cromatina; participan en la unión de factores de transcripción que influyen directamente en la expresión de genes, además de jugar un importante papel en la patogénesis y desarrollo de algunas enfermedades neurológicas asociadas al envejecimiento [63,110]. Aunque cada vez

surgen más ARNInc, es necesario que sean explorados con mayor detalle los mecanismos moleculares asociados a los procesos fisiopatológicos [111,112].

2.8.1 Los ARNs no codificantes largos en enfermedades neurológicas

La desregulación o mutación de los ARNs no codificantes largos (ARNInc) se ha asociado estrechamente a diversos trastornos neurológicos. Estudios transcriptómicos comparativos han asociado los ARNInc con múltiples afecciones neurológicas que incluyen SCZ, EA, EP, trastorno bipolar, depresión, trastorno del espectro autista, y síndrome de Asperger, entre otras [63]. En las siguientes secciones mencionaremos algunos ejemplos de ARNInc reportados en la patogénesis y desarrollo crónico de algunas enfermedades neurológicas [111,113–115].

2.8.1.1 La esquizofrenia

En la SCZ se han descrito varios ARNInc que intervienen en el desarrollo de los mecanismos patológicos que subyacen la enfermedad. Tal es el caso del ARNInc MIAT (también conocido como Gomafu en humanos y RNCR2 en ratones), el cual es regulado negativamente durante la activación neuronal en la SCZ [116–118]. La expresión aberrante de MIAT se ha encontrado además en otras enfermedades como la neuropatía diabética e isquemia [101]. Algunos estudios han evidenciado que en cerebros de pacientes con SCZ, la sobreexpresión de MIAT regula a su vez negativamente proteínas como DISC1 (*disrupted in schizophrenia 1*) y ERBB4 (*v-erb-a erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4*), contribuyendo al desarrollo de la SCZ [101,117]. Estos ARNInc

han sido propuestos e incluso empleados como biomarcadores o blancos terapéuticos para tratar la SCZ [119,120].

2.8.1.2 La enfermedad de Alzheimer

En la EA se ha reportado la expresión de diversos ARNnc aberrantes que probablemente pueden influir en el desarrollo de la enfermedad [121–123]. En particular, el lncARN-BACE1-AS es un transcrito antisentido conservado, propuesto como regulador de la formación de la cascada amiloidea característica de la patogénesis de la EA. Algunos estudios han mostrado que la reducción en la expresión de BACE1 mejora los síntomas de la EA en modelos animales [124–126], sugiriendo que pudiera ser un blanco terapéutico [126,127]. Por su parte, el ARNnc BC1/200 también ha sido relacionado con el progreso patológico en la EA, ya que se ha reportado que cerebros de pacientes con EA lo expresan hasta ~2.5 veces más en regiones del hipocampo en el área 9 de Brodmann, con respecto a pacientes control de edad avanzada [128,129]. Sin embargo, no se ha definido si los cambios en la expresión de este ARNnc BC1/200 representan la causa o consecuencia del desarrollo de los procesos fisiopatológicos en la EA [130,131].

2.9 Los ARN circulares y su relación con enfermedades neurológicas

Los miembros más recientes de la familia de los ARNnc son los ARN circulares (ARNcirc); han atraído mucho interés en la comunidad científica debido a las diferentes funciones que ejercen en la modulación de la expresión génica a nivel post-transcripcional. En mamíferos, los ARNcirc son endógenos, altamente conservados entre las especies y muy

estables por su estructura circular, esto es debido a que no presentan los extremos 5'-cap o 3'-poli-A por un proceso de circularización el cual cierra la estructura covalentemente, a través de una vía no canónica de corte y empalme (*back splicing*). Los ARNcirc son ubicuos y se expresan abundantemente en diversos tejidos, incluyendo el SNC [132,133]. Hasta ahora, la clasificación de los ARNcirc incluye tres tipos: i) *ARNcirc exónicos (exonic circARN; ecircARN)*, ii) *ARNcirc intrónicos (circular intronic circARN)*, y iii) *ARNcirc exónicos-intrónicos (exonic-intronic circARN; ElcircARN)* [134]. Curiosamente, en el pasado, los ARNcirc eran considerados productos aberrantes del proceso de corte y empalme, pero ahora se sabe que participan y son piezas clave en múltiples funciones biológicas y mecanismos moleculares [135]. Particularmente, los ARNcirc se han asociado a la expresión local de genes, a través de la interacción con ARNmi (esponjas de ARNmi) [136] y con proteínas de unión al ARN (*RBP's*, por sus siglas en inglés) [137] modulando la transcripción [138,139].

Los ARNcirc también participan en diversas enfermedades humanas, incluidas las enfermedades neurológicas [140,141]. La expresión diferencial de los ARNcirc se ha asociado con la patogénesis del daño en el nervio ciático [142,143], y recientemente se ha destacado la participación de los ARNcirc en procesos traumáticos del SNC, causados por trauma cerebral (TBI, por las siglas en inglés de *traumatic brain injury*) [144–146] o daño en la médula espinal (SCI, por las siglas en inglés de *spinal cord injury*); donde se ha demostrado que la expresión de los ARNcirc se encuentra desregulada en las etapas tempranas agudas, y se mantienen en las fases crónicas posteriores al daño [146,142,147]. Finalmente, podemos mencionar que, gracias a los avances tecnológicos de secuenciación del ARN y análisis bioinformáticos, se ha determinado que los ARNcirc

son importantes reguladores moleculares y celulares [148]. Diversas investigaciones han reportado que los ARNcirc son altamente estables y abundantes en plasma, suero, saliva, exosomas e incluso en el líquido cefalorraquídeo [149,150], por lo que han sido considerados como potenciales biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades neurológicas. Sin embargo, aún falta describir y elucidar diversas funciones de los ARNcirc, tales como la interacción con ARNmi y su participación en diversas regiones del SNC [151], y la posible participación de los ARNcirc en la traducción de proteínas en mamíferos [152]; así como refinar los métodos de detección y especificidad para identificar los ARNcirc [153].

2.10 Consideraciones finales sobre los ARNnc en las enfermedades neurológicas

En general, el mundo de los ARNnc ha tomado gran relevancia en diversas áreas de la neurobiología. Actualmente es claro que el SNC expresa diversos tipos de ARNnc (ARNsnc y ARNlnc), que se encuentran en diferentes regiones neuroanatómicas, tipos y compartimentos celulares, donde ejercen un papel fundamental en procesos asociados al neurodesarrollo, transmisión y plasticidad sináptica, entre otros procesos neurofisiológicos. No obstante, la desregulación de los diferentes ARNnc en su etapa de biogénesis o maduros se ha correlacionado con los mecanismos fisiopatológicos que subyacen diferentes enfermedades neurológicas (figura 2.4). De tal form, diversos ARNnc pudieran fungir como blancos terapéuticos, debido a los procesos moleculares que se desencadenan como consecuencia de la regulación génica que ejercen. Además, han sido considerados como nuevos biomarcadores para el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas, incluso asociadas al envejecimiento. En este sentido,

es necesario realizar diversos estudios *in vitro* e *in vivo* para validar si las funciones de los ARNnc fungen como “llaves o candados” en procesos fisiopatológicos.

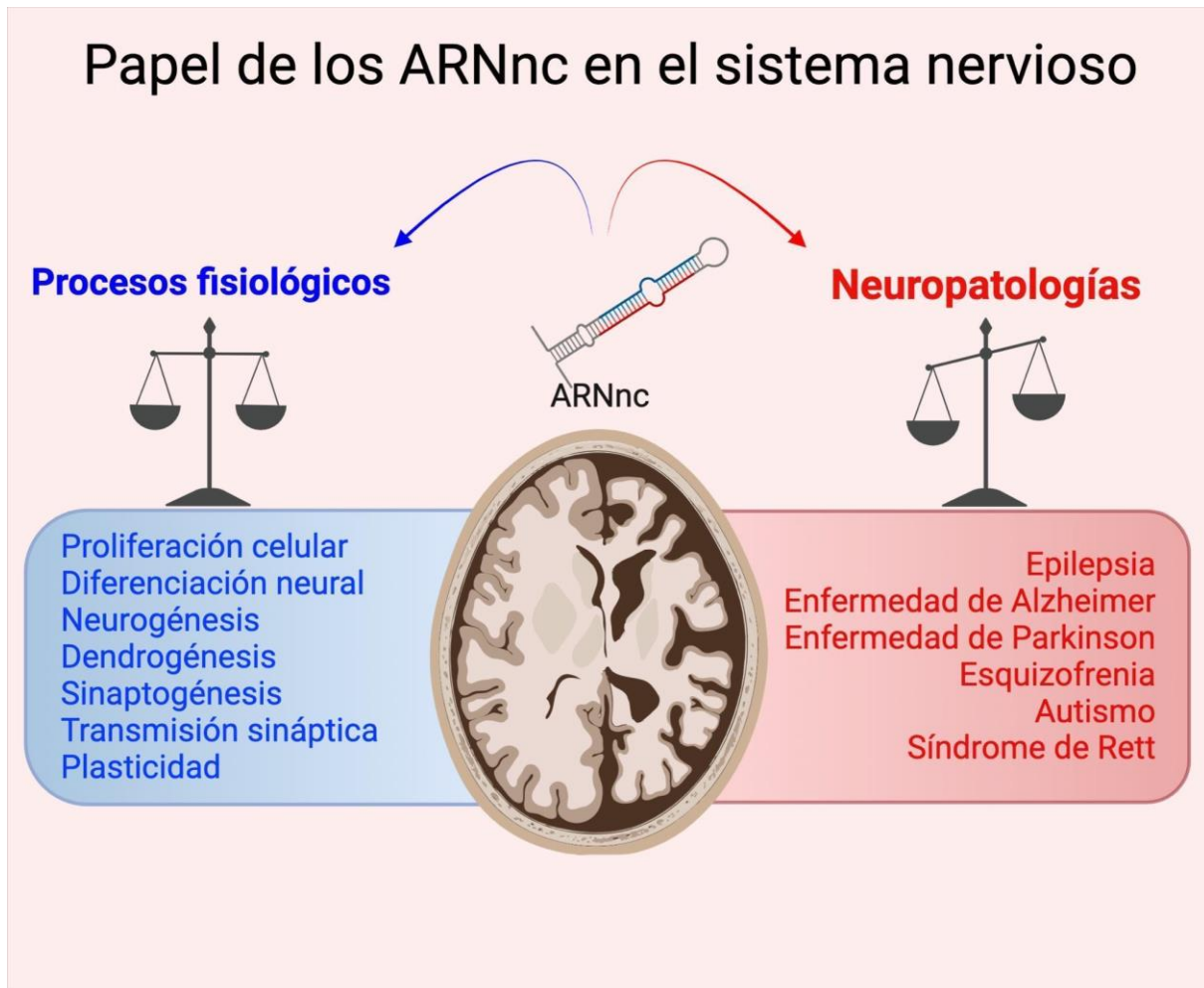


Figura 2.4. Papel de los ARN no-codificantes (ARNnc) en los procesos fisiológicos y patológicos en el sistema nervioso. La ilustración representa con una balanza cómo la expresión adecuada de los diferentes ARNnc regula diversos procesos biológicos y fisiológicos en el sistema nervioso, tanto en desarrollo como en la fase adulta. No obstante, si hay desbalance en (representado por una balanza inclinada) en la expresión

de los ARNnc, este promueve la biogénesis y el desarrollo crónico de algunas enfermedades neurológicas. Creado con BioRender.com

2.11 Conclusiones

La neuroepigenética ha tomado mucha fuerza en el estudio del sistema nervioso para tratar de entender cómo el ambiente podría influir en la biogénesis y desarrollo de algunas enfermedades neurológicas e incluso asociadas al envejecimiento celular. En términos generales, la epigenética se refiere a diversos mecanismos moleculares que generan “etiquetas químicas” que se agregan o eliminan en el ADN en respuesta a los cambios del medio ambiente y son propagadas a células de la progenie. En el SNC, las neuronas maduras son postmitóticas, y por lo tanto no ocurre de la forma descrita anteriormente, ya que la información no se transmite a células hijas. Esto hace que las células nerviosas (neuronas y células gliales) sean un sistema interesante para explorar la regulación epigenética implicada en el transcriptoma neuronal en los procesos biológicos y fisiopatológicos que subyacen las enfermedades complejas neurodegenerativas. Procesos como la metilación del ADN y ARN son marcas epigenéticas que se han encontrado en regiones particulares cerebrales, y las cuales se han asociado a eventos fisiológicos esenciales como la plasticidad celular y al desarrollo temprano y tardío cerebral. Sin embargo, la desregulación de estas firmas moleculares también se relaciona estrechamente con el inicio o el progreso de algunas enfermedades neurológicas.

La función de los ARNnc en el SNC también ha sido otro de los eventos epigenéticos más estudiados recientemente debido a que se han vinculado a la modulación fina de la

expresión génica y a factores post-transcripcionales relacionados con mecanismos fisiológicos y patológicos en las células nerviosas, por lo que son considerados llaves o candados moleculares de procesos biológicos y celulares. En condiciones fisiológicas, el sistema nervioso expresa abundantemente diversos ARNnc y, debido a que durante el inicio o desarrollo de algunas enfermedades neurológicas varios de ellos se encuentran desregulados, los ARNnc pudieran ser biomarcadores clave para el diagnóstico temprano en diversas neuropatologías. Aunque cada vez surgen más reportes relacionados con la asociación de los ARNnc a procesos fisiopatológicos, es necesario desarrollar herramientas genéticas y establecer modelos animales apropiados para determinar los mecanismos celulares y moleculares, así como determinar los posibles blancos celulares en los que ejercen su función y en qué condiciones particulares se pudiera desarrollar alguna enfermedad neurológica.

Finalmente, la neuroepigenética es un campo de gran auge en la comunidad científica que nos ha permitido explorar cómo los factores y la exposición ambiental regulan mecanismos epigenéticos en el SNC y a su vez cómo influyen y modulan los cambios fisiopatológicos duraderos en la función nerviosa. Comprender dichos mecanismos moleculares proporcionará información relevante para desarrollar estrategias terapéuticas a largo plazo, eficaces contra enfermedades neurodegenerativas que pueden ser devastadoras para la sociedad.

Bibliografía

1. Baedke J. The epigenetic landscape in the course of time: Conrad Hal Waddington's methodological impact on the life sciences. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2013;44(4 Pt B):756-73.
2. Nicoglou A. Waddington's epigenetics or the pictorial meetings of development and genetics. *Hist Philos Life Sci.* 2018;40(4):61.
3. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol.* 2012;72(10):1272-6.
4. Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Deicken RF, Penner JD, et al. Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;166(6):683-90.
5. Glynn LM, Wadhwa PD, Dunkel-Schetter C, Chicz-Demet A, Sandman CA. When stress happens matters: effects of earthquake timing on stress responsivity in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(4):637-42.
6. Bale TL. Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(6):332-44.
7. Hwang JY, Aromolaran KA, Zukin RS. The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(6):347-61.
8. Liu HY, Liu SM, Zhang YZ. Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation. *Reprod Sci.* 2020;27(4):963-76.

9. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell*. 1999;99(3):247-57.
10. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*. 1975;187(4173):226-32.
11. Sandweiss AJ, Brandt VL, Zoghbi HY. Advances in understanding of Rett syndrome and MECP2 duplication syndrome: prospects for future therapies. *Lancet Neurol*. 2020;19(8):689-98.
12. Shimbo T, Wade PA. Proteins That Read DNA Methylation. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 945:303-320.
13. He YF, Li BZ, Li Z, Liu P, Wang Y, Tang Q, et al. Tet-Mediated Formation of 5-Carboxylcytosine and its excision by TDG in Mammalian DNA. *Science* 2011;333[6047]:1303-7.
14. Ito S, Shen L, Dai Q, Wu SC, Collins LB, Swenberg JA, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*. 2011;333(6047):1300-3.
15. Wu X, Zhang Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond. *Nat Rev Genet* 2017;18(9):517-34.
16. Hu L, Lu J, Cheng J, Rao Q, Li Z, Hou H, et al. Structural insight into substrate preference for TET-mediated oxidation. *Nature* 2015;527(7576):118-22.

17. Antunes C, Sousa N, Pinto L, Marques CJ. TET enzymes in neurophysiology and brain function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:337-44.
18. Rebhandl S, Huemer M, Greil R, Geisberger R. AID/APOBEC deaminases and cancer. *Oncoscience.* 2015;2(4):320-33.
19. Ellison EM, Bradley-Whitman MA, Lovell MA. Single-Base Resolution Mapping of 5-Hydroxymethylcytosine Modifications in Hippocampus of Alzheimer's Disease Subjects. *J Mol Neurosci.* 2017;63(2):185-97.
20. Condliffe D, Wong A, Troakes C, Proitsi P, Patel Y, Chouliaras L, et al. Cross-region reduction in 5-hydroxymethylcytosine in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Aging.* 2014;35(8):1850-4.
21. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature.* 2014;515(7526):216-21.
22. Lashley T, Gami P, Valizadeh N, Li A, Revesz T, Balazs R. Alterations in global DNA methylation and hydroxymethylation are not detected in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(4):497-506.
23. Li L, Qiu Y, Miao M, Liu Z, Li W, Zhu Y, et al. Reduction of Tet2 exacerbates early stage Alzheimer's pathology and cognitive impairments in 2×Tg-AD mice. *Hum Mol Genet.* 2020;29(11):1833-52.

24. Mastroeni D, Grover A, Delvaux E, Whiteside C, Coleman PD, Rogers J. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation. *Neurobiol Aging*. 2010;31(12):2025-37.
25. Nikolac Perkovic M, Videtic Paska A, Konjevod M, Kouter K, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, et al. Epigenetics of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2021;11(2):195.
26. De Jager PL, Srivastava G, Lunnon K, Burgess J, Schalkwyk LC, Yu L, et al. Alzheimer's disease: early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. *Nat Neurosci*. 2014;17(9):1156-63.
27. Smith AR, Smith RG, Pishva E, Hannon E, Roubroeks JAY, Burrage J, et al. Parallel profiling of DNA methylation and hydroxymethylation highlights neuropathology-associated epigenetic variation in Alzheimer's disease. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):52.
28. Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*. 2013;502(7472):472-9.
29. Wu KJ. The epigenetic roles of DNA N6-Methyladenine (6mA) modification in eukaryotes. *Cancer Lett*. 2020;494:40-6.
30. Halder R, Hennion M, Vidal RO, Shomroni O, Rahman RU, Rajput A, et al. DNA methylation changes in plasticity genes accompany the formation and maintenance of memory. *Nat Neurosci*. 2016;19(1):102-10.
31. Ehrlich M. DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance. *Epigenetics*. 2019;14(12):1141-63.

32. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2017;124(8):901-5.
33. Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wullner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci.* 2010;30(18):6355-9.
34. Ai SX, Xu Q, Hu YC, Song CY, Guo JF, Shen L, et al. Hypomethylation of SNCA in blood of patients with sporadic Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):123-8.
35. Pihlstrøm L, Berge V, Rengmark A, Toft M. Parkinson's disease correlates with promoter methylation in the α -synuclein gene. *Mov Disord* 2015;30(4):577-80.
36. Wang C, Chen L, Yang Y, Zhang M, Wong G. Identification of potential blood biomarkers for Parkinson's disease by gene expression and DNA methylation data integration analysis. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):24.
37. Lee M, Kim B, Kim VN. Emerging roles of RNA modification: m(6)A and U-Tail. *Cell.* 2014;158(5):980-7.
38. Schwartz S, Mumbach MR, Jovanovic M, Wang T, Maciag K, Bushkin GG, et al. Perturbation of m6A writers reveals two distinct classes of mRNA methylation at internal and 5' Sites. *Cell Rep.* 2014;8(1):284-96.
39. Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, Salmon-Divon M, Ungar L, Osenberg S, et al. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature.* 2012;485(7397):201-6.

40. Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell*. 2012;149(7):1635-46.
41. Shafik AM, Zhang F, Guo Z, Dai Q, Pajdzik K, Li Y, et al. N6-methyladenosine dynamics in neurodevelopment and aging, and its potential role in Alzheimer's disease. *Genome Biol*. 2021;22(1):17.
42. Widagdo J, Anggono V. The m6A-epitranscriptomic signature in neurobiology: from neurodevelopment to brain plasticity. *J Neurochem*. 2018;147(2):137-52.
43. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature*. 2003;421(6921):448-53.
44. Narayan P, Dragunow M. Alzheimer's Disease and Histone Code Alterations. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:321-36.
45. Lithner CU, Lacor PN, Zhao WQ, Mustafiz T, Klein WL, Sweatt JD, et al. Disruption of neocortical histone H3 homeostasis by soluble A β : implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(9):2081-90.
46. Rao JS, Keleshian VL, Klein S, Rapoport SI. Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer's disease and bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry*. 2012;2(7):e132.

47. Hernández-Ortega K, Garcia-Esparcia P, Gil L, Lucas JJ, Ferrer I. Altered Machinery of Protein Synthesis in Alzheimer's: From the Nucleolus to the Ribosome. *Brain Pathol.* 2016;26(5):593-605.
48. Zhang K, Schrag M, Crofton A, Trivedi R, Vinters H, Kirsch W. Targeted proteomics for quantification of histone acetylation in Alzheimer's disease. *Proteomics.* 2012;12(8):1261-8.
49. Jarmasz JS, Stirton H, Davie JR, Del Bigio MR. DNA methylation and histone post-translational modification stability in post-mortem brain tissue. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):5.
50. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature.* 2012;489(7414):101-8.
51. Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM, Frankish A, Diekhans M, Harrow J, et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes. *Hum Mol Genet.* 2014;23(22):5866-78.
52. Palazzo AF, Lee ES. Non-coding RNA: what is functional and what is junk? *Front Genet.* 2015;6:2.
53. Zhang P, Wu W, Chen Q, Chen M. Non-Coding RNAs and their Integrated Networks. *J Integr Bioinform.* 2019;16(3):20190027.
54. Policarpo R, Sierksma A, De Strooper B, d'Ydewalle C. From Junk to Function: LncRNAs in CNS Health and Disease. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:714768.

55. Kleaveland B, Shi CY, Stefano J, Bartel DP. A Network of Noncoding Regulatory RNAs Acts in the Mammalian Brain. *Cell*. 2018;174(2):350-62.e17.
56. Wei CW, Luo T, Zou SS, Wu AS. The Role of Long Noncoding RNAs in Central Nervous System and Neurodegenerative Diseases. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:175.
57. Watson CN, Belli A, Di Pietro V. Small Non-coding RNAs: New Class of Biomarkers and Potential Therapeutic Targets in Neurodegenerative Disease. *Front Genet*. 2019;10:364.
58. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(8):509-24.
59. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1202-7.
60. Rani V, Sengar RS. Biogenesis and mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. *Biotechnol Bioeng*. 2022;119(3):685-92.
61. Schrott GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*. 2006;439(7074):283-9.
62. Hu Z, Li Z. miRNAs in synapse development and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 2017;45:24-31.
63. Wu YY, Kuo HC. Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):49.

64. Terrinoni A, Calabrese C, Basso D, Aita A, Caporali S, Plebani M, et al. The circulating miRNAs as diagnostic and prognostic markers. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(7):932-53.
65. Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. Role of miRNAs in Alzheimer's Disease and Possible Fields of Application. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3979.
66. Catanesi M, d'Angelo M, Tupone MG, Benedetti E, Giordano A, Castelli V, et al. MicroRNAs Dysregulation and Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):5986.
67. Basak I, Patil KS, Alves G, Larsen JP, Møller SG. microRNAs as neuroregulators, biomarkers and therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(4):811-27.
68. Saraiva C, Esteves M, Bernardino L. MicroRNA: Basic concepts and implications for regeneration and repair of neurodegenerative diseases. *Biochem Pharmacol*. 2017;141:118-31.
69. Eitan C, Hornstein E. Vulnerability of microRNA biogenesis in FTD–ALS. *Brain Res*. 2016;1647:105-11.
70. Ferrante M, Conti GO. Environment and Neurodegenerative Diseases: An Update on miRNA Role. *Microna*. 2017;6(3):157-65.
71. Juźwik CA, Drake S, Zhang Y, Paradis-Isler N, Sylvester A, Amar-Zifkin A, et al. microRNA dysregulation in neurodegenerative diseases: A systematic review. *Prog Neurobiol*. 2019;182:101664.

72. Henshall DC, Hamer HM, Pasterkamp RJ, Goldstein DB, Kjems J, Prehn JHM, et al. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol.* 2016;15(13):1368-76.
73. Yakovleva KD, Dmitrenko DV, Panina IS, Usoltseva AA, Gazenkampf KA, Konovalenko OV, et al. Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):951.
74. Mills JD, van Vliet EA, Chen BJ, Janitz M, Anink JJ, Baayen JC, et al. Coding and non-coding transcriptome of mesial temporal lobe epilepsy: Critical role of small non-coding RNAs. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104612.
75. Takahashi I, Hama Y, Matsushima M, Hirotani M, Kano T, Hohzen H, et al. Identification of plasma microRNAs as a biomarker of sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Brain.* 2015;8(1):67.
76. Rinchetti P, Rizzuti M, Faravelli I, Corti S. MicroRNA Metabolism and Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2018;55(3):2617-30.
77. Thomas KT, Zakharenko SS. MicroRNAs in the Onset of Schizophrenia. *Cells.* 2021;10(10):2679.
78. Xu B, Karayiorgou M, Gogos JA. MicroRNAs in psychiatric and neurodevelopmental disorders. *Brain Res.* 2010;1338:78-88.
79. Porta S, Kwong LK, Trojanowski JQ, Lee VM. Drosha inclusions are new components of dipeptide-repeat protein aggregates in FTLD-TDP and ALS *C9orf72* expansion cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(4):380-7.

80. Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism*. 2015;64(3 Suppl 1):S11-5.
81. Qin X, Chen J, Zhou T. 22q11.2 deletion syndrome and schizophrenia. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2020;52(11):1181-90.
82. van den Berg MMJ, Krauskopf J, Ramaekers JG, Kleinjans JCS, Prickaerts J, Briedé JJ. Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*. 2020;185:101732.
83. Varol D, Mildner A, Blank T, Shemer A, Barashi N, Yona S, et al. Dicer Deficiency Differentially Impacts Microglia of the Developing and Adult Brain. *Immunity*. 2017;46(6):1030-1044.e8.
84. Stappert L, Klaus F, Brüstle O. MicroRNAs Engage in Complex Circuits Regulating Adult Neurogenesis. *Front Neurosci*. 2018;12:707.
85. McKiernan RC, Jimenez-Mateos EM, Bray I, Engel T, Brennan GP, Sano T, et al. Reduced mature microRNA levels in association with dicer loss in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(5):e35921.
86. Bencurova P, Baloun J, Musilova K, Radova L, Tichy B, Pail M, et al. MicroRNA and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Whole miRNome profiling of human hippocampus. *Epilepsia*. 2017;58(10):1782-93.
87. Pratt AJ, MacRae IJ. The RNA-induced silencing complex: a versatile gene-silencing machine. *J Biol Chem*. 2009;284(27):17897-901.

88. Pereira JA, Baumann R, Norrmen C, Somandin C, Miehle M, Jacob C, et al. Dicer in Schwann cells is required for myelination and axonal integrity. *J Neurosci.* 2010;30(19):6763-75.
89. Lewkowicz P, Cwiklińska H, Mycko MP, Cichalewska M, Domowicz M, Lewkowicz N, et al. Dysregulated RNA-Induced Silencing Complex (RISC) Assembly within CNS Corresponds with Abnormal miRNA Expression during Autoimmune Demyelination. *J Neurosci.* 2015;35(19):7521-37.
90. Duffy CP, McCoy CE. The Role of MicroRNAs in Repair Processes in Multiple Sclerosis. *Cells.* 2020;9(7):1711.
91. Emery B. Regulation of oligodendrocyte differentiation and myelination. *Science.* 2010;330(6005):779-82.
92. Walsh AD, Nguyen LT, Binder MD. miRNAs in Microglia: Important Players in Multiple Sclerosis Pathology. *ASN Neuro.* 2021;13:175909142098118.
93. Gao Y, Han D, Feng J. MicroRNA in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta.* 2021;516:92-9.
94. Housley WJ, Pitt D, Hafler DA. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2015;161(1):51-8.
95. Pietrasik S, Dziedzic A, Miller E, Starosta M, Saluk-Bijak J. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers Distinguishing Relapsing–Remitting from Secondary Progressive Multiple Sclerosis. A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11887.

96. Kim KW. PIWI Proteins and piRNAs in the Nervous System. *Mol Cells*. 2019;42(12):828-35.
97. Chavda V, Madhwani K, Chaurasia B. PiWi RNA in Neurodevelopment and Neurodegenerative disorders. *Curr Mol Pharmacol*. 2021;14.
98. Rayford KJ, Cooley A, Rumph JT, Arun A, Rachakonda G, Villalta F, et al. piRNAs as Modulators of Disease Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2373.
99. Roy R, Pattnaik S, Sivagurunathan S, Chidambaram S. Small ncRNA binding protein, PIWI: A potential molecular bridge between blood brain barrier and neuropathological conditions. *Med Hypotheses*. 2020;138:109609.
100. Ip JPK, Mellios N, Sur M. Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(6):368-82.
101. Sun C, Huang L, Li Z, Leng K, Xu Y, Jiang X, et al. Long non-coding RNA MIAT in development and disease: a new player in an old game. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):23.
102. Salloum-Asfar S, Elsayed AK, Elhag SF, Abdulla SA. Circulating Non-Coding RNAs as a Signature of Autism Spectrum Disorder Symptomatology. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6549.
103. Fang S, Zhang L, Guo J, Niu Y, Wu Y, Li H, et al. NONCODEV5: a comprehensive annotation database for long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D308-14.

104. Xie C, Yuan J, Li H, Li M, Zhao G, Bu D, et al. NONCODEv4: exploring the world of long non-coding RNA genes. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D98-103.
105. Zhao Y, Li H, Fang S, Kang Y, Wu W, Hao Y, et al. NONCODE 2016: an informative and valuable data source of long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D203-8.
106. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell.* 2018;172(3):393-407.
107. Gil N, Ulitsky I. Regulation of gene expression by cis-acting long non-coding RNAs. *Nat Rev Genet.* 2020;21(2):102-17.
108. Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *J Cell Biol.* 2021;220(2):e202009045.
109. Andersen RE, Lim DA. Forging our understanding of lncRNAs in the brain. *Cell Tissue Res.* 2018;371(1):55-71.
110. Chen H, Shan G. The physiological function of long-noncoding RNAs. *Noncoding RNA Res.* 2020;5(4):178-84.
111. Quan Z, Zheng D, Qing H. Regulatory Roles of Long Non-Coding RNAs in the Central Nervous System and Associated Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:175.

112. Aliperti V, Skonieczna J, Cerase A. Long Non-Coding RNA (lncRNA) Roles in Cell Biology, Neurodevelopment and Neurological Disorders. *Noncoding RNA*. 2021;7(2):36.
113. Kour S, Rath PC. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2016;26:1-21.
114. Lekka E, Hall J. Noncoding RNAs in disease. *FEBS Lett*. 2018;592(17):2884-900.
115. Pastori C, Wahlestedt C. Involvement of long noncoding RNAs in diseases affecting the central nervous system. *RNA Biol*. 2012;9(6):860-70.
116. Barry G, Briggs JA, Vanichkina DP, Poth EM, Beveridge NJ, Ratnu VS, et al. The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia-associated alternative splicing. *Mol Psychiatry*. 2014;19(4):486-94.
117. Liu Y, Rao S, Xu Y, Zhang F, Wang Z, Zhao X. Changes in the level of Long Non-Coding RNA Gomafu gene expression in schizophrenia patients before and after antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 2018;195:318-9.
118. Guo C, Li J, Guo M, Bai R, Lei G, Sun H, et al. Aberrant expressions of MIAT and PVT1 in serum exosomes of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2022;240:71-2.
119. Merelo V, Durand D, Lescalette AR, Vrana KE, Hong LE, Faghihi MA, et al. Associating schizophrenia, long non-coding RNAs and neurostructural dynamics. *Front Mol Neurosci*. 2015;8:57.

120. Ghafouri-Fard S, Eghtedarian R, Taheri M, Beatrix Brühl A, Sadeghi-Bahmani D, Brand S. A Review on the Expression Pattern of Non-coding RNAs in Patients With Schizophrenia: With a Special Focus on Peripheral Blood as a Source of Expression Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:640463.
121. Riva P, Ratti A, Venturin M. The Long Non-Coding RNAs in Neurodegenerative Diseases: Novel Mechanisms of Pathogenesis. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(11):1219-31.
122. Idda ML, Munk R, Abdelmohsen K, Gorospe M. Noncoding RNAs in Alzheimer's disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2018;9(2):10.1002/wrna.1463.
123. Policarpo R, d'Ydewalle C. Missing lnc(RNAs) in Alzheimer's Disease? *Genes (Basel)*. 2021;13(1):39.
124. Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, Wood DE, Sahagan BG, Morgan TE, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of β -secretase. *Nat Med*. 2008;14(7):723-30.
125. Zeng T, Ni H, Yu Y, Zhang M, Wu M, Wang Q, et al. BACE1 mRNA degradation through the sequestration of BACE1-targeting miRNAs. *J Chem Neuroanat*. 2019;98:87-96.
126. Feng L, Liao YT, He JC, Xie CL, Chen SY, Fan HH, et al. Plasma long non-coding RNA BACE1 as a novel biomarker for diagnosis of Alzheimer disease. *BMC Neurol*. 2018;18(1):4.

127. Fotuhi SN, Khalaj-Kondori M, Hoseinpour Feizi MA, Talebi M. Long Non-coding RNA BACE1-AS May Serve as an Alzheimer's Disease Blood-Based Biomarker. *J Mol Neurosci.* 2019;69(3):351-9.
128. Mus E, Hof PR, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(25):10679-84.
129. Li D, Zhang J, Li X, Chen Y, Yu F, Liu Q. Insights into lncRNAs in Alzheimer's disease mechanisms. *RNA Biol.* 2021;18(7):1037-47.
130. Sosińska P, Mikuła-Pietrasik J, Książek K. The double-edged sword of long non-coding RNA: The role of human brain-specific BC200 RNA in translational control, neurodegenerative diseases, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;766:58-67.
131. Lan Z, Chen Y, Jin J, Xu Y, Zhu X. Long Non-coding RNA: Insight Into Mechanisms of Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2022;14:821002.
132. Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, Jens M, Pino N, Giusti S, et al. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed. *Mol Cell.* 2015;58(5):870-85.
133. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, Ebbesen KK, Hansen TB, Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2019;20(11):675-91.
134. Li HM, Ma XL, Li HG. Intriguing circles: Conflicts and controversies in circular RNA research. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2019;10(5):e1538.

135. Zhou M, Xiao MS, Li Z, Huang C. New progresses of circular RNA biology: from nuclear export to degradation. *RNA Biol.* 2021;18(10):1365-73.
136. Panda AC. Circular RNAs Act as miRNA Sponges. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1087:67-79.
137. Zhou WY, Cai ZR, Liu J, Wang DS, Ju HQ, Xu RH. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer.* 2020;19(1):172.
138. Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs. *EMBO J.* 2019;38(16):e100836.
139. Panni S, Lovering RC, Porras P, Orchard S. Non-coding RNA regulatory networks. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2020;1863(6):194417.
140. Mehta SL, Dempsey RJ, Vemuganti R. Role of circular RNAs in brain development and CNS diseases. *Prog Neurobiol.* 2020;186:101746.
141. Xu L, Ye X, Zhong J, Chen YY, Wang LL. New Insight of Circular RNAs' Roles in Central Nervous System Post-Traumatic Injury. *Front Neurosci.* 2021;15:644239.
142. Zhou ZB, Du D, Chen KZ, Deng LF, Niu YL, Zhu L. Differential Expression Profiles and Functional Predication of Circular Ribonucleic Acid in Traumatic Spinal Cord Injury of Rats. *J Neurotrauma.* 2019;36(15):2287-97.
143. Sohn EJ, Park HT. Differential expression of circular RNAs in the proximal and distal segments of the sciatic nerve after injury. *Neuroreport.* 2020;31(1):76-84.

144. Xie BS, Wang YQ, Lin Y, Zhao CC, Mao Q, Feng JF, et al. Circular RNA Expression Profiles Alter Significantly after Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma*. 2018;35(14):1659-66.
145. Jiang YJ, Cao SQ, Gao LB, Wang YY, Zhou B, Hu X, et al. Circular Ribonucleic Acid Expression Profile in Mouse Cortex after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2019;36(7):1018-28.
146. Yuan J, Botchway BOA, Zhang Y, Wang X, Liu X. Role of Circular Ribonucleic Acids in the Treatment of Traumatic Brain and Spinal Cord Injury. *Mol Neurobiol*. 2020;57(10):4296-304.
147. Sámano C, Mladinic M, Mazzone GL. Circular RNAs: The Novel Actors in Pathophysiology of Spinal Cord Injury. *Front Integr Neurosci*. 2021;15:758340.
148. Gaffo E, Buratin A, Dal Molin A, Bortoluzzi S. Bioinformatic Analysis of Circular RNA Expression. *Methods Mol Biol*. 2021;2348:343-370.
149. Bahn JH, Zhang Q, Li F, Chan TM, Lin X, Kim Y, et al. The Landscape of MicroRNA, Piwi-Interacting RNA, and Circular RNA in Human Saliva. *Clin Chem*. 2015;61(1):221-30.
150. Pan YH, Wu WP, Xiong XD. Circular RNAs: Promising Biomarkers for Age-related Diseases. *Aging Dis*. 2020;11(6):1585-1593.
151. Kumar L, Shamsuzzama, Haque R, Baghel T, Nazir A. Circular RNAs: the Emerging Class of Non-coding RNAs and Their Potential Role in Human Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol*. 2017;54(9):7224-34.

152. Prats AC, David F, Diallo LH, Roussel E, Tatin F, Garmy-Susini B, et al. Circular RNA, the Key for Translation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8591.
153. López-Jiménez E, Rojas AM, Andrés-León E. RNA sequencing and Prediction Tools for Circular RNAs Analysis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1087:17-33.

Capítulo 3

Biología del envejecimiento, marcadores de envejecimiento y relojes epigenéticos

Marisol López López, Alberto Ortega Vázquez, Nancy Monroy Jaramillo, Ernesto Soto-Reyes

Introducción

El envejecimiento es un tema que ha cautivado a científicos y filósofos a través de los años. El interés por comprender el por qué y el cómo ocurre el envejecimiento ha aumentado debido a que el incremento en la esperanza de vida ha traído como consecuencia la manifestación de enfermedades relacionadas con la edad que antes tenían una menor incidencia.

El envejecimiento es un proceso crónico, multifactorial y complejo dependiente del tiempo, que comprende cambios moleculares y fisiológicos que eventualmente llevan a la muerte. Este proceso es resultado de una acumulación de modificaciones genéticas y epigenéticas que conducen al deterioro celular progresivo, defectos en la función tisular, vulnerabilidad a los estresores y disminución de las reservas fisiológicas que producen una capacidad limitada para mantener la homeostasis. El envejecimiento no es una enfermedad, pero es una de las principales causas de las enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas [1-10].

El estudio del envejecimiento biológico se basa en el uso de biomarcadores biológicos, entre los cuales la longitud telomérica (LT) ha sido el más investigado, junto con la medición de la edad mediante relojes epigenéticos [1,11-17].

Es importante diferenciar entre la edad biológica y la edad cronológica, y tener una mejor comprensión del envejecimiento biológico y de los factores que influyen en el envejecimiento saludable y el patológico que permita desarrollar medidas preventivas dirigidas a promover un envejecimiento sano. La edad cronológica es el número de años que una persona ha vivido, mientras que la edad biológica o fisiológica es una medida de qué tan bien funciona el cuerpo de un individuo en comparación con su edad cronológica, y es un factor de riesgo importante para el deterioro cognitivo, las enfermedades crónicas y la mortalidad. Sin embargo, los cambios relacionados con la edad no son lineales y muestran una gran heterogeneidad que no se correlaciona únicamente con la edad del individuo. Por ejemplo, todas las personas de 80 años tienen la misma edad cronológica, pero difieren en su edad biológica, unas gozan de buena salud física y mental mientras que otras requieren asistencia en las rutinas de la vida diaria.

3.1 Teorías biológicas del envejecimiento

A pesar de los grandes avances en biología molecular y genética, los misterios que controlan la duración de la vida humana aún no se han descifrado. Se han propuesto varias teorías para explicar la naturaleza y el control del envejecimiento, pero ninguna es totalmente satisfactoria. Estas teorías se pueden dividir en teorías de error o daño (incisos a y b) y teorías programadas (incisos c y d): (a) la teoría de la evolución basada en los

conceptos de acumulaciones de mutaciones deletéreas, desarrollada por Peter Medawar en 1952 [18], y en la pleiotropía antagónica, descrita por George Williams en 1957 [19], que establece que genes específicos que muestran efectos positivos o nulos sobre la aptitud en el desarrollo temprano pueden ser perjudiciales en la vida posterior, ya que la selección natural no los elimina, lo que provoca el envejecimiento; (b) la teoría de los radicales libres, propuesta por Denhan Harman en 1956, que sugiere que la acumulación sucesiva de especies de oxígeno causa daño a los componentes celulares por superar los mecanismos antioxidantes [20]; (c) la teoría programada, propuesta por Valter Longo y sus colegas en 2005 [21], basada en las ideas de August Weismann en el siglo XIX, que explica el envejecimiento y la muerte como resultado de un programa genético que evolucionó para beneficiar a las generaciones futuras; y (d) la teoría de la hiperfunción expuesta por Mikhail Blagosklonny en 2008 [22], que sugiere que la hiperactividad sostenida de los genes durante la ventana de la edad reproductiva causa un estado de hipertrofia celular que resulta en envejecimiento, pero que no está relacionado principalmente con daño molecular [23].

3.2 Senescencia celular

Una característica importante de los organismos envejecidos es la acumulación de senescencia celular, un estado de detención permanente del ciclo celular en respuesta a diferentes estímulos dañinos. La senescencia celular es un proceso que está diseñado principalmente para eliminar las células no deseadas induciendo la remodelación de los tejidos [24]. Ocurre en respuesta a muchos desencadenantes diferentes incluido el daño

en el ADN, la disfunción de los telómeros, la activación de oncogenes y el estrés de los orgánulos; y se ha relacionado con procesos como la supresión de tumores, la reparación de tejidos, la embriogénesis y el envejecimiento del organismo [25].

“Senescencia” deriva de la palabra latina *senex*, que significa “anciano”, mientras que el término “células senescentes” significa que las células no se dividen o no proliferan; sin embargo, permanecen viables y metabólicamente activas. La senescencia celular fue descrita por primera vez por Hayflick y Moorhead cuando observaron que los fibroblastos humanos normales cultivados *in vitro* sufrían una pérdida progresiva e irreversible de su potencial replicativo [26,27]. A diferencia de las células cancerosas, las células normales al final de su ciclo de vida replicativo se encuentran en un proceso conocido como senescencia celular que se caracteriza por una detención irreversible del ciclo celular, cambios morfológicos, modificaciones epigenéticas, falta de respuesta a los factores de crecimiento, acortamiento y disfunción de los telómeros [28]. Después de años de debate sobre si se trata de un artefacto del cultivo celular *in vitro* o de un proceso biológico importante, ahora se considera que la senescencia es un mecanismo biológico importante involucrado en la tumorigénesis [29].

El reloj biológico, conocido como el “límite de Hayflick”, es causado por un acortamiento progresivo de los telómeros en cada división celular [30] y representa una respuesta fisiológica para prevenir la inestabilidad genómica y, por lo tanto, la acumulación de daño en el ADN [27,31]. Este fenómeno se define actualmente como senescencia replicativa para diferenciarlo de la senescencia prematura que es independiente del acortamiento telomérico y que se desencadena como respuesta al estrés proliferativo o genotóxico, la

sobre expresión de ciertos oncogenes, la pérdida de genes supresores de tumores, la exposición al daño del ADN y la reactivación de las vías supresoras de tumores [32].

La senescencia celular es un estado permanente de detención del ciclo celular que se produce en células en proliferación sometidas a diferentes estresores, por lo que la senescencia es un mecanismo de defensa celular que evita que las células adquieran un daño innecesario. Se caracteriza por arresto del ciclo celular, fenotipo secretor asociado a senescencia conocido como SASP (por las siglas en inglés de *Senescence-Associated Secretory Phenotype*), metabolismo desregulado y daño macromolecular [33]. Aunque históricamente la senescencia se consideró un mecanismo para proteger al organismo contra el peligro potencial que surge cuando las células dañadas con inestabilidad cromosómica continúan dividiéndose, un mecanismo clásico de carcinogénesis, en los últimos años la senescencia celular también se ha asociado con el envejecimiento y con enfermedades relacionadas con la edad [34].

En resumen, dependiendo del contexto, la senescencia puede tener tanto efectos beneficiosos como perjudiciales sobre el tejido u organismo. En general, en individuos jóvenes o en caso de daño agudo, la senescencia contribuye a la supresión de tumores, la cicatrización de heridas y la homeostasis tisular; principalmente debido al arresto del ciclo celular y a la secreción compleja de factores específicos y citocinas a través de SASP. Esta secreción informa al sistema inmunológico para iniciar la eliminación de las células senescentes y estimula al tejido dañado para sanar. En contraste, en las personas mayores o en caso de daño constante y crónico, el proceso de vigilancia inmunológica se desregula y las células senescentes no se eliminan adecuadamente y se acumulan, lo que contribuye a la disfunción tisular, a la inflamación crónica y al desarrollo de

padecimientos asociados con la edad como cáncer, osteoartritis, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y enfermedades neurológicas, entre otras [35]. Esto es muy relevante en el contexto terapéutico ya que las terapias pro-senescentes pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer y para procesos de reparación de tejidos, mientras que las terapias anti-senescentes pueden ser beneficiosas para eliminar la carga de células senescentes que se acumulan durante el envejecimiento o el daño crónico [24].

3.3 Biomarcadores de envejecimiento

En las últimas décadas ha habido un gran esfuerzo por identificar biomarcadores de envejecimiento, definidos como “parámetros biológicos de un organismo que solos o en algún compuesto multivariado, en ausencia de enfermedad, predicen mejor la capacidad funcional a una edad avanzada que la edad cronológica” [36]. Posteriormente la Federación Americana para la Investigación del Envejecimiento (*American Federation for Aging Research, AFAR*) recomendó los criterios siguientes para definir a un biomarcador de envejecimiento:

1. Debe predecir la función fisiológica, cognitiva y física de una persona en función de la edad, independientemente de la edad cronológica.
2. Debe ser comprobable y no perjudicial para probar en los sujetos (por ejemplo, un análisis de sangre o una técnica de imágenes); también debe ser técnicamente simple de realizar, y debe ser preciso y reproducible sin la necesidad de equipos o técnicas especializadas.

3. Debería funcionar tanto en animales de laboratorio como en humanos, ya que las pruebas preliminares siempre se realizan en sujetos no humanos [37].

Los biomarcadores del envejecimiento permitirán la evaluación de intervenciones para promover un envejecimiento más saludable, proporcionando un resultado medible que, a diferencia de la incidencia de muerte y/o enfermedad, no requiere una observación de seguimiento extremadamente prolongada [1].

Existen diversos biomarcadores que participan en los procesos de envejecimiento como cardiovasculares, pulmonares, renales, neuronales, metabólicos, inflamatorios, nutricionales, endocrinológicos y hematológicos, entre otros [2,3]. Actualmente se han propuesto varios biomarcadores moleculares para medir la edad biológica y/o predecir el envejecimiento celular entre los que se encuentran el acortamiento telomérico [4,5], la disfunción mitocondrial [6] y el estrés oxidativo [7], el daño en el ADN y la declinación de los procesos de reparación del ADN [8], la metilación del ADN (mADN) y otras alteraciones epigenéticas [9]. Un estudio longitudinal y multiómico en 106 personas de 29-75 años permitió definir patrones de envejecimiento distintos en diferentes individuos (denominados *ageotypes*) con base en las rutas moleculares, principalmente asociadas con el sistema inmune y la inflamación, que cambiaron en un periodo de 2-3 años en un individuo dado [10].

A nivel celular se han propuesto nueve sellos biológicos distintivos del envejecimiento: inestabilidad genómica, desgaste telomérico, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, disfunción mitocondrial, senescencia celular, detección de nutrientes desregulada, agotamiento de células troncales y comunicación intercelular alterada

(figura 3.1) [38]; cada uno de los cuales se ha asociado con la patogénesis de al menos una enfermedad neurodegenerativa [39].

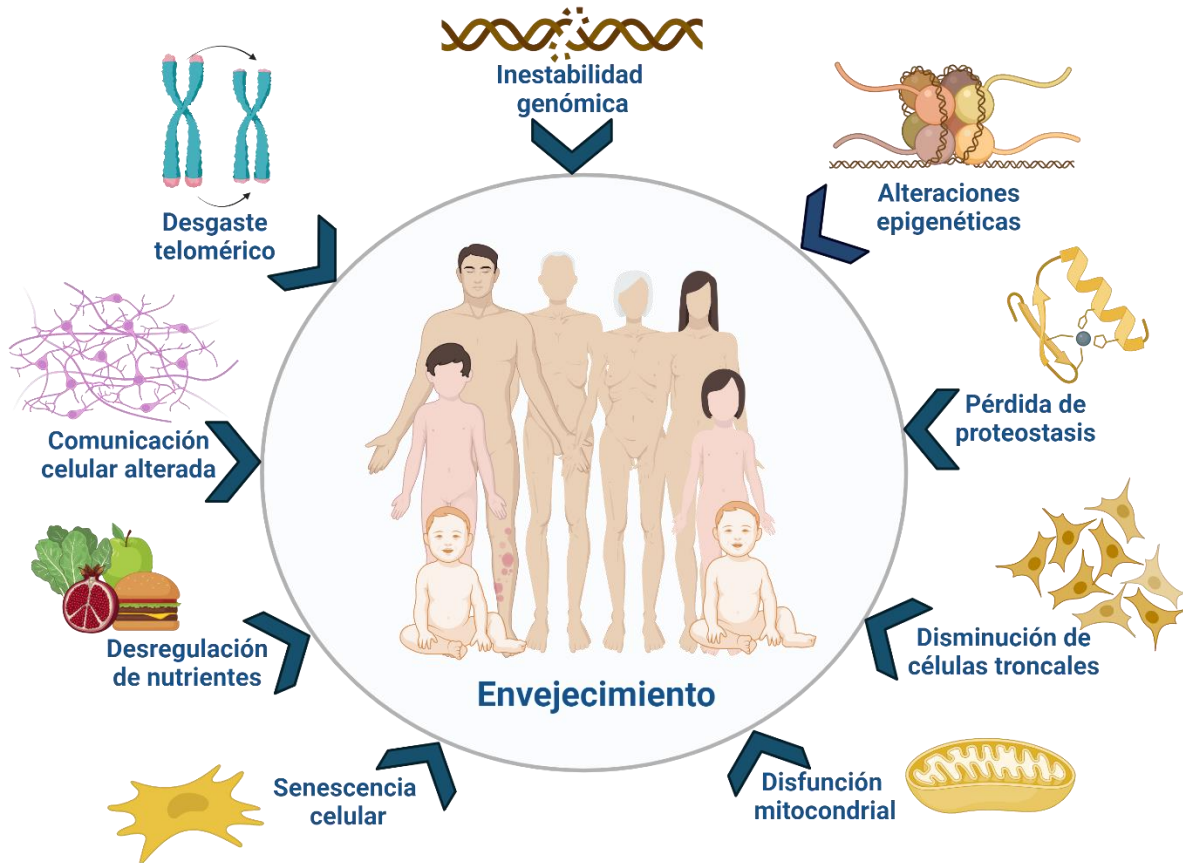


Figura 3.1. Sellos biológicos distintivos que contribuyen al envejecimiento celular.

Se muestran los nueve sellos biológicos a nivel celular implicados en el envejecimiento: inestabilidad genómica, desgaste telomérico, alteraciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, disfunción mitocondrial, senescencia celular, desregulación de nutrientes, agotamiento de células troncales y comunicación intercelular alterada. La información mostrada está basada en [38]. Creado con BioRender.com.

3.3.1 Longitud telomérica

Los telómeros son estructuras nucleoproteicas localizadas en los extremos de los brazos de cada cromosoma. En todos los mamíferos, los telómeros están formados por secuencias de ADN (5'-TTAGGG-3') repetidas que protegen a los genes de la degradación y recombinación para mantener la estabilidad genómica. Esta secuencia se organiza en una estructura en bucle llamada *T-loop* y se asocia con proteínas especializadas que incluyen, entre otras, a las que forman el complejo protector, también llamado telosoma (*shelterin* en inglés).

La longitud telomérica (LT) es muy heterogénea, incluso dentro de una sola célula, y sirve como un "reloj molecular" de la vida proliferativa de las células primarias. Sin embargo, la LT se acorta progresivamente en cada división celular, a menos que sea mantenida por la expresión de la telomerasa o por la recombinación entre los telómeros; cuando los telómeros se vuelven críticamente cortos (límite de Hayflick) se detiene el ciclo celular ocasionando la senescencia o muerte celular apoptótica [11,40]. Este es un mecanismo anti-tumorigénico para prevenir la división celular descontrolada. Sin embargo, si una célula escapa a la senescencia y reanuda de forma anómala la expresión de la telomerasa para restablecer el mantenimiento de la longitud de los telómeros, podría alcanzar la "inmortalidad replicativa", un sello distintivo del cáncer [41].

En 1973 se presentó la teoría de que la disminución de la LT estaba asociada con la senescencia celular, sugiriendo que el desgaste de los telómeros en cada ronda de replicación del ADN podría regular la vida útil de la célula [12]. En los años posteriores, el estudio de los telómeros y de la telomerasa se convirtió en uno de los temas candentes para la investigación del mecanismo de envejecimiento en el humano.

Se ha sugerido que la LT es un marcador de envejecimiento porque se ha observado que guarda una relación inversa con la edad, aunque la LT y su acortamiento es muy variable entre los individuos a lo largo del tiempo [13]. El acortamiento de la LT puede acelerarse por diversos factores incluyendo enfermedades, consumo de tabaco, edad, género, dieta, y tratamiento médico, entre otros [7,42]. El desgaste telomérico es un factor de riesgo para algunas patologías crónicas como cáncer, osteoporosis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, neurológicas y psiquiátricas [11,43]. La LT también se correlaciona con la edad del cerebro, donde los telómeros más cortos se correlacionan con una mayor edad [44]. El acortamiento telomérico se ha observado en condiciones inflamatorias crónicas, lo que a su vez acelera el envejecimiento y el riesgo para diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como la depresión. En estudios longitudinales en pacientes deprimidos, se ha observado una inflamación aumentada que ocasiona una disbiosis de la microflora intestinal y esto al mismo tiempo, provoca diversas respuestas inmunes por parte del huésped. Estas interconexiones complejas regulan los niveles de cortisol sistémico y modulan el riesgo de presentar depresión [45].

Por todo ello, la medición de la LT puede ser una herramienta con implicaciones en la predicción, el pronóstico y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en varias enfermedades.

Aunque la LT se ha estudiado en diversos tejidos, en general se ha estimado en leucocitos debido a la facilidad de su obtención [46]. Un estudio caracterizó la variabilidad en la LT de más de 20 tipos de tejidos diferentes (cerebelo, tiroides, pulmón, estómago páncreas, piel, sangre completa, entre otros) de 952 individuos, y demostraron que la LT relativa generalmente correlaciona positivamente entre los diferentes tejidos estudiados.

Los autores de este trabajo sugieren que existen factores propios del huésped con efectos en la TL que se comparten entre los diferentes tipos de tejido. Por lo tanto, la LT de sangre completa representa un aproximado de la LT en la mayoría de los tejidos [14].

3.4 Relojes epigenéticos

La información genómica es la misma en las diferentes células de un individuo, pero el epigenoma varía de un tejido a otro regulando la expresión diferencial de los genes, lo que resulta en una identidad específica para cada tipo celular. Los mecanismos epigenéticos se refieren a las modificaciones en el ADN, el ARN o la cromatina que pueden influir en la expresión de los genes sin alterar la secuencia nucleotídica. Las modificaciones epigenéticas son dinámicas y sufren cambios de acuerdo a la edad. En general, el envejecimiento está marcado por el establecimiento de una hipometilación global del genoma y una hipermetilación en las islas CpG de la región promotora [47]. Estos cambios en el paisaje epigenético contribuyen al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer, la osteoartritis y los padecimientos neuropsiquiátricos.

Varios estudios han demostrado que las modificaciones epigenéticas, en particular la mADN, se correlacionan con el envejecimiento y con padecimientos asociados al envejecimiento [9]. En los gemelos monocigóticos, considerados genéticamente idénticos, se ha observado que los patrones de metilación del ADN y los niveles de expresión génica divergen a medida que envejecen [48]. Un estudio relacionado con esto, cuantificó el estado de metilación de 27,578 *loci* CpG en muestras de saliva de gemelos monocigóticos y de individuos no gemelos. Los resultados identificaron 88 sitios en 80

genes o cercanos a ellos, cuyo contenido de citosinas metiladas cambiaba significativamente con la edad. En particular, la metilación en los promotores de los genes *EDARADD*, *TOM1L1*, y *NPTX2* correlacionó linealmente con la edad, y utilizando dos citosinas de estos *loci* los autores construyeron un modelo de regresión que fue capaz de predecir la edad de un individuo con una precisión promedio de 5.2 años [49].

Uno de los biomarcadores del envejecimiento más prometedor es el reloj epigenético, también llamado reloj de metilación del ADN, que ha sido definido como un estimador construido a partir de marcas epigenéticas de metilación del ADN que están fuertemente correlacionados ($r \geq 0.8$) [50] con la edad cronológica o con el tiempo, y que puede cuantificar con precisión un fenotipo o un resultado relacionado con la edad, o con ambos [51]. Los relojes epigenéticos se han utilizado ampliamente para cuantificar el envejecimiento biológico en múltiples tejidos/células y para predecir la aceleración o desaceleración de la edad epigenética vs. la edad cronológica en fenotipos relacionados con la edad. Estos estudios demostraron que un subconjunto de ADN metilado cambia su estado de metilación a lo largo de la vida y que estas variaciones se correlacionan con la edad cronológica de los individuos; estos datos podrían emplearse para predecir mortalidad y la identificación de sellos específicos relacionados con envejecimiento [52]. En general, los individuos con una estimación de reloj epigenético mayor a su edad cronológica presentan una "edad acelerada" y un mayor riesgo de mortalidad [53].

El primer reloj epigenético para muestras de saliva, definido como un predictor multivariado de la edad, fue publicado en 2011 [49], y en 2012 se publicó el primer reloj epigenético para sangre basado en un solo sitio CpG [54]. Weidner y cols. desarrollaron un reloj epigenético basado únicamente en tres sitios CpG que se aproxima a la edad

cronológica del individuo con un error de ± 5 años [55]. Los algoritmos de Hannum [15] y de Horvath [16], basados en la medición de la mADN, mostraron una correlación de 0.91 y 0.97, respectivamente, para predecir la edad cronológica humana. Los relojes más recientes de "segunda generación" han sido desarrollados para predecir fenotipos relacionados tanto con el envejecimiento PhenoAge [1], GrimAge [17] como con la mortalidad. El reloj GrimAge mide la aceleración de la edad a través de un enfoque diferente; ya que, después de identificar la metilación del ADN de 12 proteínas plasmáticas y considerar la exposición al tabaco a lo largo de la vida (paquetes de cigarrillos/año), se realizó una regresión de estos biomarcadores con el tiempo de vida y las principales causas de muerte. Esto permitió identificar 1030 sitios CpG con metilación diferencial que correlacionan fuertemente con predicciones de morbilidad y mortalidad [17].

Recientemente, se desarrolló un reloj epigenético especializado en tejido de la corteza humana denominado reloj Cortical [56] con la finalidad de predecir de una forma más precisa fenotipos neurodegenerativos patológicos o clínicos que los relojes desarrollados en muestras de sangre o en varios tejidos. Un estudio que analizó los estados de metilación del ADN en especímenes de corteza prefrontal de 721 ancianos mostró que las edades calculadas por los relojes de Hannum, Horvath, PhenoAge y Cortical se relacionaron con el diagnóstico patológico de la enfermedad de Alzheimer, así como con la carga de péptido beta-amiloide, $A\beta$ (una característica patológica de la enfermedad de Alzheimer), pero la asociación fue más fuerte con el reloj Cortical que con los otros relojes [57].

Los estudios que utilizan relojes epigenéticos han demostrado que conforme los individuos envejecen, los patrones de mADN presentan cambios característicos relacionados con la edad. La evaluación detallada de los relojes epigenéticos basados en mADN puede proveer de una nueva visión como biomarcador de envejecimiento, así como también tener el potencial de emplearse como marcadores de riesgo a enfermedades [51]. Incluso, el estado de metilación de algunos genes podría ser empleado para la evaluación y estratificación de la esperanza de vida [58]. Recientemente se desarrolló un meta-reloj que demostró una mejor predicción de la mortalidad y se relaciona sólidamente con las características del envejecimiento *in vitro* en comparación con los relojes individuales [52,59].

3.5 Datos de neuroimagen como biomarcadores del envejecimiento cerebral

Particularmente, para el envejecimiento cerebral se ha estimado la “edad cerebral” a través de estudios de neuroimagen. Este enfoque identifica las diferencias individuales en el envejecimiento cerebral y predice con precisión muy alta la "edad cerebral".

La evaluación cuantitativa del envejecimiento biológico cerebral puede realizarse utilizando técnicas estadísticas avanzadas como algoritmos de aprendizaje automático (*machine learning, deep learning*). Estos algoritmos están entrenados para descubrir patrones relacionados con el envejecimiento en las propiedades del tejido de un sujeto o un donante a partir de datos de neuroimagen por resonancia magnética (IRM) [60-62]. La edad biológica del cerebro se puede predecir a partir de propiedades estructurales o funcionales de este órgano, como son: las distribuciones de la materia gris [62-64], las propiedades de la materia blanca (p. ej., fracción de anisotropía mediante imágenes con

tensor de difusión) [65], o mediante propiedades relacionadas con la actividad cerebral [66]. En neurociencias, estos modelos de predicción de edad cerebral son biomarcadores altamente confiables, y heredables (influenciados genéticamente, $h=0.45-0.9$) [67-69], que se han determinado en gente sana de grandes conjuntos de datos de entrenamiento. Cuando la edad de un cerebro (obtenida por estudios de neuroimagen) es mayor en relación con la edad cronológica de esa persona, se considera un signo de envejecimiento cerebral avanzado (mayor atrofia cerebral relacionada con la edad), y ello se ha asociado con deterioro cognitivo y con enfermedad [63,70]. Por el contrario, un cerebro que parece más joven de lo esperado en relación con la propia edad cronológica de la persona refleja un envejecimiento cerebral "resiliente" y puede ser predictivo/indicativo de una mejor condición física y cognitiva [63,70].

3.6 Conclusiones

El envejecimiento es un proceso caracterizado por una disminución de las capacidades físicas y cognitivas y un mayor riesgo de enfermedad. En particular, la edad avanzada es el factor de riesgo más importante de enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, y cáncer; por lo que el conocimiento de la biología del envejecimiento, como un factor de riesgo de enfermedad, es muy importante para desarrollar acciones preventivas. En este sentido, la identificación de biomarcadores de envejecimiento, como la medición de la LT y el uso de relojes epigenéticos, permitirá ejecutar intervenciones oportunas y personalizar tratamientos farmacológicos en pacientes con enfermedades asociadas a la edad.

Bibliografía

1. Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *bioRxiv*. 2018;10(4):573-91.
2. Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients*. 2016;8(6):338.
3. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16(4):624-633.
4. von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med*. 2005;5(2):197-203.
5. Spyridopoulos I, von Zglinicki T. Telomere length predicts cardiovascular disease. *BMJ*. 2014;349(g4373).
6. Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, Liu S, Sarnoski EA, Freund A, et al. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metab*. 2016;23(2):303-14.
7. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239-47.
8. Cheng Y, Xu J, Dong C, Shen Z, Zhou C, Li N, et al. Age-related atrophy of cortical thickness and genetic effect of ANK3 gene in first episode MDD patients. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102384.
9. Unnikrishnan A, Freeman WM, Jackson J, Wren JD, Porter H, Richardson A. The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacol Ther*. 2019;195:172-185.

10. Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, Sailani MR, Contrepois K, Avina M, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling. *Nat Med.* 2020;26(1):83-90.
11. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells.* 2019;8(1):73.
12. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973;41(1):181-90.
13. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget.* 2017; 8(27):45008-019.
14. Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, Chernoff M, Tong L, Delgado D, et al. Determinants of telomere length across human tissues. *Science.* 2020;369(6509): eaaz6876.
15. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell.* 2013;49(2):359-367.
16. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013;14:3156.
17. Lu AT, Xue L, Salfati EL, Chen BH, Ferrucci L, Levy D, et al. GWAS of epigenetic aging rates in blood reveals a critical role for TERT. *Nat Commun.* 2018;9(1):387.
18. Roper M, Capdevila P, Salguero-Gómez R. Senescence: Still an Unsolved Problem of Biology. *bioRxiv.* 2019.

19. Williams GC. Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398-411.
20. Harman D. Aging: A Theory on Free Radical Radiation Chemistry. *J Gerontol*. 1956; 11:298-300.
21. Longo VD, Mitteldorf J, Skulachev VP. Programmed and altruistic ageing. *Nat Rev Genet*. 2005;6(11):866-72.
22. Blagosklonny MV. Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle*. 2008; 7(21):3344-54.
23. Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Dissecting Aging and Senescence-Current Concepts and Open Lessons. *Cells*. 2019;8(11):1-28.
24. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(7):482-96.
25. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):75-95.
26. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1965;37(3):614-36.
27. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25(3):585-621.
28. Collado M, Serrano M. Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):51-7.
29. Loaiza N, Demaria M. Cellular senescence and tumor promotion: Is aging the key? *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2016;1865(2):155-67.
30. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990;345(6274):458-60.

31. Courtois-Cox S, Jones SL, Cichowski K. Many roads lead to oncogene-induced senescence. *Oncogene*. 2008;27(20):2801-9.
32. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and injury. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1047-78.
33. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 2019;179(4):813-27.
34. Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, Søreide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg*. 2016;103(2):e29-46.
35. González-Gualda E, Baker AG, Fruk L, Muñoz-Espín D. A guide to assessing cellular senescence in vitro and in vivo. *FEBS J*. 2021;288(1):56-80.
36. Baker T, Sprott L. Biomarkers of aging. *Exp Gerontol*. 1988;23(4-5):223-39.
37. A.F.A.R. Biomarkers of Aging: An Introduction to Aging Science Brought to You by the American Federation for Aging Research. American Federation for Aging Research. 2016.
38. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cells*. 2013;153(6):1194-217.
39. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(10):565-81.
40. Lim CJ, Cech TR. Shaping human telomeres: from shelterin and CST complexes to telomeric chromatin organization. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(4):283-298.
41. Smith EM, Pendlebury DF, Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(1):61-79.

42. Monroy-Jaramillo N, Dyukova E, Walss-Bass C. Telomere length in psychiatric disorders: Is it more than an ageing marker? *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(sup2): S2-S20.
43. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomere shortening in human diseases. *FEBS J*. 2013;280(14):3180-93.
44. Squassina A, Manchia M, Pisanu C, Ardu R, Arzedi C, Bocchetta A, et al. Telomere attrition and inflammatory load in severe psychiatric disorders and in response to psychotropic medications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(13):2229-38.
45. Bazaz MR, Balasubramanian R, Monroy-Jaramillo N, Dandekar MP. Linking the Triad of Telomere Length, Inflammation, and Gut Dysbiosis in the Manifestation of Depression. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(19):3516-26.
46. Thanseem I, Viswambharan V, Poovathinal SA, Anitha A. Is telomere length a biomarker of neurological disorders? *Biomark Med*. 2017;11(9):799-810.
47. Johnson AA, Akman K, Calimport SR, Wuttke D, Stolzing A, De Magalhães JP. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation, and age-related disease. *Rejuvenation Res*. 2012;15(5):483-94.
48. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(30):10604-9.
49. Bocklandt S, Lin W, Sehl ME, Sánchez FJ, Sinsheimer JS, Horvath S, et al. Epigenetic Predictor of Age. *PLoS ONE*. 2011;6(6): e14821.

50. Talens RP, Christensen K, Putter H, Willemsen G, Christiansen L, Kremer D, et al. Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell*. 2012;11(4):694-703.
51. Bell CG, Lowe R, Adams PD, Baccarelli AA, Beck S, Bell JT, et al. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biol*. 2019; 20(1):249.
52. Liu Z, Leung D, Thrush K, Zhao W, Ratliff S, Tanaka T, et al. Underlying features of epigenetic aging clocks in vivo and in vitro. *Aging Cell*. 2020;19(10): e13229.
53. Hillary RF, Stevenson AJ, Cox SR, McCartney DL, Harris SE, Seeboth A, et al. An epigenetic predictor of death captures multi-modal measures of brain health. *Mol Psychiatry*. 2019;26:3806-16.
54. Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Gori D, Giuliani C, Mari D, et al. Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging Cell*. 2012;11(6):1132-4.
55. Weidner CI, Lin Q, Koch CM, Eisele L, Beier F, Ziegler P, et al. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. *Genome Biol*. 2014;15(2): R24.
56. Shireby GL, Davies JP, Francis PT, Burrage J, Walker EM, Neilson GWA, et al. Recalibrating the epigenetic clock: implications for assessing biological age in the human cortex. *Brain*. 2020;143(12):3763-75.
57. Grodstein F, Lemos B, Yu L, Klein HU, Iatrou A, Buchman AS, et al. The association of epigenetic clocks in brain tissue with brain pathologies and common aging phenotypes. *Neurobiol Dis*. 2021;157:105428.

58. Zhang Y, Wilson R, Heiss J, Breitling LP, Saum KU, Schöttker B, et al. DNA methylation signatures in peripheral blood strongly predict all-cause mortality. *Nat Commun.* 2017;8:14617.
59. Oblak L, van der Zaag J, Higgins-Chen AT, Levine ME, Boks MP. A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Res Rev.* 2021;69:101348.
60. Bzdok D, Yeo BTT. Inference in the age of big data: Future perspectives on neuroscience. *Neuroimage.* 2017;155:549-64.
61. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine.* 2017; 21:29-36.
62. Cole JH, Franke K. Predicting Age Using Neuroimaging: Innovative Brain Ageing Biomarkers. *Trends Neurosci.* 2017;40(12):681-90.
63. Cole JH. Neuroimaging-derived brain-age: an ageing biomarker? *Aging.* 2017; 9(8):1861-2.
64. Valizadeh SA, Hänggi J, Mérillat S, Jäncke L. Age prediction on the basis of brain anatomical measures. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(2):997-1008.
65. Mwangi B, Hasan KM, Soares JC. Prediction of individual subject's age across the human lifespan using diffusion tensor imaging: A machine learning approach. *Neuroimage.* 2013;75:58-67.
66. Dosenbach NUF, Nardos B, Cohen AL, Fair DA, Power JD, Church JA, et al. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science.* 2010;329(5997):1358-61.

67. Batouli SAH, Trollor JN, Wen W, Sachdev PS. The heritability of volumes of brain structures and its relationship to age: A review of twin and family studies. *Ageing Res Rev.* 2014;13:1-9.
68. Kremen WS, Prom-Wormley E, Panizzon MS, Eyster LT, Fischl B, Neale MC, et al. Genetic and environmental influences on the size of specific brain regions in midlife: The VETSA MRI study. *Neuroimage.* 2010;49(2):1213-23.
69. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage.* 2010;53(3):1135-46.
70. Wrigglesworth J, Ryan J, Ward PGD, Woods RL, Storey E, Egan GF, et al. Health-related heterogeneity in brain aging and associations with longitudinal change in cognitive function. *Front Aging Neurosci.* 2023;14:1063721.

Capítulo 4.

Disfunción mitocondrial y envejecimiento en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas

Blanca Estela Pérez Aldana, Luis Enrique Hernández Reyes, Nancy Monroy Jaramillo, Marisol López López

Introducción

Las mitocondrias son organelos también conocidos como los sitios de producción de adenosín trifosfato (ATP), molécula portadora de energía celular, y son esenciales para la vida eucariótica. Tienen su propio genoma, pero la gran mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas por el genoma nuclear (ADNn) y se importan a las mitocondrias. Las mitocondrias participan en rutas metabólicas centrales críticas y están completamente integradas en las redes de señalización intracelular que regulan diversas funciones celulares [1]. El genoma mitocondrial (ADNmt) es circular, mide 1.6 kb y consta de 37 genes: 13 codifican para proteínas, 2 para ARN ribosómicos (ARNr) y 22 para ARN de transferencia (ARNt). Los 13 polipéptidos son componentes del sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) como una sola entidad metabólica [2]. Las mutaciones en el ADNmt o el daño en las mitocondrias pueden conducir a diversos padecimientos.

4.1 Disfunción mitocondrial

En 1993, Jones y Lash definieron a la disfunción mitocondrial como cualquier defecto en la producción de ATP debido a fallas o cambios estructurales o de regulación en las actividades enzimáticas o de transporte en la mitocondria. Esta definición resulta ser bastante extensa, y más aún considerando que, durante el aislamiento, estudio y análisis de las mitocondrias y su función, se reconoce que no existe una morfología o fisiología estándar o típica para este organelo en particular. Las mitocondrias poseen una alta heterogeneidad en cuanto al tamaño, forma y actividad metabólica que, en parte, se explica por la función del órgano o tejido en donde se encuentren. Así, aún dentro de un mismo tipo de célula, pueden observarse diferencias sustanciales entre sus mitocondrias, puesto que su cantidad y localización son muy variables. Adicionalmente, las mitocondrias son organelos altamente dinámicos. Su morfología, actividad metabólica, número y función pueden modificarse y adaptarse tanto a cambios fisiológicos como nutricionales, de carga de trabajo, disponibilidad de oxígeno o exposición a agentes exógenos. Normalmente estos cambios son reversibles, pues su finalidad es optimizar la producción de energía ante los factores ambientales [3].

El término disfunción mitocondrial ha sido ampliamente utilizado para describir anomalías en términos de bioenergética a nivel celular, pero una definición precisa ha sido difícil de construir puesto que cada estudio la ha descrito de acuerdo con sus objetivos. La función principal de la mitocondria es la generación de ATP por fosforilación oxidativa, pero también realiza otras funciones como la generación y desintoxicación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés *reactive oxygen species*), la regulación de la apoptosis, de los niveles de calcio intracelular, de la síntesis y del

catabolismo de múltiples metabolitos, entre otras. Por lo tanto, cualquier anomalía en cualesquiera de estos procesos puede ser denominada una disfunción mitocondrial [4].

La anomalía más común y mejor documentada es la producción incrementada de ROS. En condiciones normales, si la cadena de transporte de electrones (CTE) trabaja de manera eficiente, la producción de especies como superóxido y, posteriormente, peróxido (H_2O_2) es mínima y, por lo tanto, la fosforilación oxidativa produce el máximo de ATP posible. Se ha determinado que la fosforilación oxidativa puede trabajar hasta en un 26% de su capacidad máxima sin generar una explosión en la formación de H_2O_2 [5]. Las enzimas mitocondriales superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (Gpx) constituyen un sistema de defensa antioxidante de primera línea para minimizar la producción de ROS en la mitocondria y en otros organelos. Las fallas en este sistema pueden conducir al daño de macromoléculas y a la alteración de funciones celulares que afecten la viabilidad celular. Cuando ocurre una acumulación de lípidos se da una respuesta compensatoria con el incremento en la oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias lo que, a su vez, genera una acumulación de coenzimas como la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y el flavín adenín dinucleótido (FADH₂), un aumento en la actividad de la CTE y una producción excesiva de ROS que puede sobrepasar al sistema antioxidante. Por lo tanto, el incremento en el estrés oxidativo deviene en una disfunción mitocondrial que, por daños en los constituyentes mitocondriales, exacerba el estrés oxidativo y termina en la apoptosis celular [6].

En condiciones normales, una mitocondria con estrés oxidativo exacerbado desencadena el mecanismo de autofagia (también conocida como mitofagia) por acumulación de la enzima cinasa 1 inducida por PTEN (PINK1) en la superficie del organelo y por la

translocación de parkina, una ligasa de ubiquitina. En las enfermedades del tejido conectivo (fibróticas) se ha observado, junto a otras anomalías, la inhibición de la mitofagia vía PINK1/parkina, lo que propicia la muerte celular. Las causas de la inhibición de la mitofagia aún no están del todo claras, pero esto podría deberse a alteraciones en el potencial de membrana y deleciones en ADNmt como consecuencia, también, del alto estrés oxidativo [7] (figura 4.1).

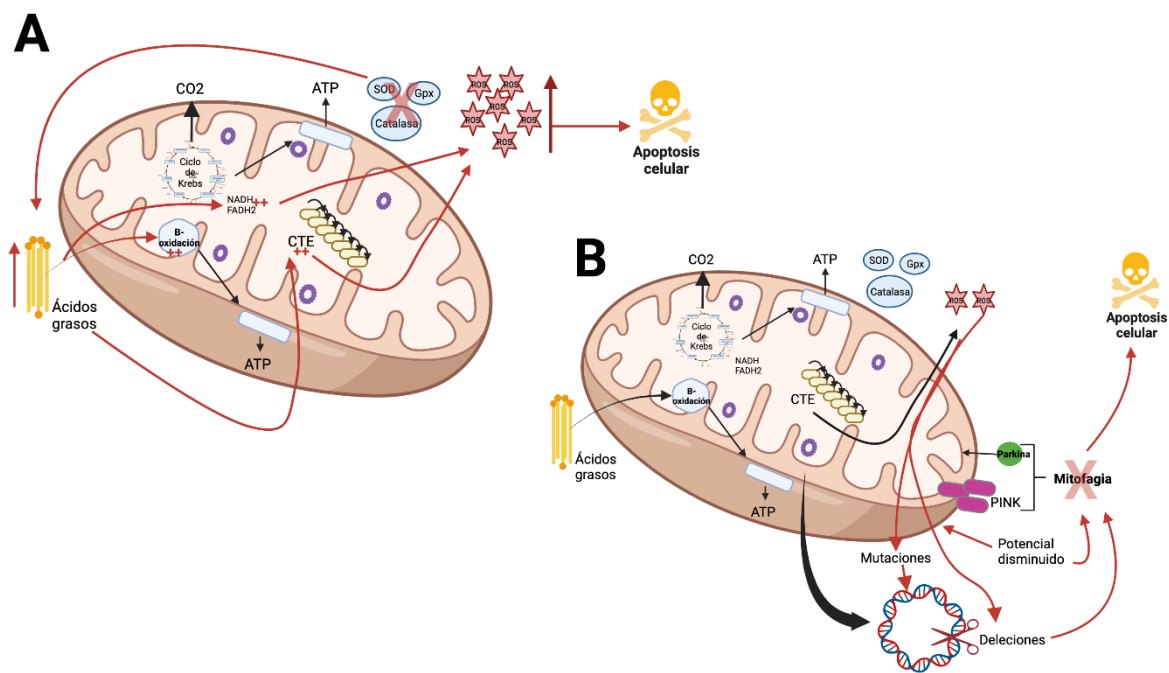


Figura 4.1. Disfunción mitocondrial. Representación de algunas formas de disfunción mitocondrial: **(A)** Fallo en el sistema de defensa antioxidante formado por SOD, catalasa y Gpx, lo que desencadena la acumulación de ácidos grasos, un aumento en la β -oxidación, acumulación de NADH y FADH₂ y actividad aumentada de CTE que resulta en una producción excesiva de ROS y desemboca en apoptosis celular. **(B)** La inhibición de la mitofagia vía PINK1/parkina, ya sea por alteraciones en el potencial de membrana y/o deleciones en el ADNmt, ocasionadas por el alto estrés oxidativo también conduce a

apoptosis celular. **ATP:** Adenosín Trifosfato, **CTE:** Cadena de transporte de electrones, **NADH:** Nicotinamida adenina dinucleótida, **FADH:** Flavín adenín dinucleótido, **CO₂:** Dióxido de carbono, **SOD:** Superóxido dismutasa, **Gpx:** Glutación peroxidasa, **ROS:** Especies reactivas de oxígeno, **++:** Incremento de la actividad por disfunción mitocondrial, **Líneas negras:** Procesos normales, **Líneas rojas:** Procesos por disfunción mitocondrial. Creado con BioRender.com

La mitocondria y el retículo endoplásmico (RE) regulan el equilibrio de los niveles de calcio intracelular. Cuando se altera la comunicación entre ambos organelos, se activan ciertos oncogenes y la expresión de proteínas relacionadas con el proceso oncogénico, produciendo remodelaciones y cambios de expresión en proteínas en los puntos de contacto mitocondria-RE, y alterando la homeostasis del calcio [8]. Adicionalmente, la mayoría de los lípidos de membrana mitocondrial son sintetizados en el RE y posteriormente translocados, de tal manera que, los defectos en los contactos mitocondria-RE pueden propiciar una importación lipídica insuficiente y, en consecuencia, en una disfunción mitocondrial [9].

Se ha especulado que debido al gran estrés metabólico que experimentan las neuronas dopaminérgicas con canales de calcio tipo L, estas pueden presentar un envejecimiento acelerado. Cuando la demanda energética requerida para mantener los gradientes de concentración de calcio no es compensada eficientemente, ocurre un estrés oxidante, aumenta el calcio citosólico y se promueve la muerte de estas neuronas. A su vez, las neuronas con mayor expresión de calbindina (proteínas de unión a calcio que lo llevan

hacia las células) han mostrado mayor resistencia a la neurodegeneración. La calbindina se une al calcio y amortigua sus niveles en el citosol [10].

La cardiolipina es un lípido de membrana que se sintetiza en la mitocondria, estabiliza los complejos de la CTE, participa en: la generación de ATP, la señalización de la dinámica de fusión/fisión mitocondrial, la importación de lípidos y la mitofagia. Por lo que, las alteraciones en el contenido, estructura o composición de la cardiolipina se han asociado con disfunción mitocondrial [9].

Otras proteínas, como las mitofusinas, FIS1, DLP/Drp1, el factor de fusión mitocondrial (MFF) y la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1) que se localizan en las membranas mitocondriales también participan en fusión/fisión mitocondrial. Los procesos de fusión y fisión mitocondrial, denominados dinámica de membranas mitocondriales, forman parte de la red de respuesta al estrés mitocondrial. Por lo tanto, la salud de la célula se basa en una regulación estricta de la fisión/fusión mitocondrial, y las alteraciones en cualquiera de estas vías contribuyen al desarrollo de disfunción mitocondrial, de desórdenes metabólicos y se relacionan con envejecimiento y varias enfermedades relacionadas con la edad [11]. La fusión mitocondrial promueve la capacidad de fosforilación oxidativa y permite la redistribución del ADNmt entre mitocondrias dañadas y sanas [9] además del intercambio y difusión de metabolitos y enzimas [12,13]; mientras que, la fisión permite abastecer a la célula con mayor cantidad de estos organelos [9].

El daño al ADNn a menudo es considerado como el principal evento desencadenante de enfermedades relacionadas con la edad. Sin embargo, el ADNmt es especialmente vulnerable a las ROS generadas por estrés oxidante y por radiación ionizante, lo que a su vez lleva a un incremento del daño oxidativo; un ciclo vicioso que progresivamente

lleva a disfunción mitocondrial y a enfermedad [14]. Se han descrito diferentes mutaciones y deleciones del ADNmt en numerosas enfermedades relacionadas con la edad; tales como cáncer, desórdenes neurodegenerativos y cardiovasculares. En el genoma mitocondrial se ha descrito una deleción común, asociada a diversas enfermedades humanas. Esta deleción elimina 4977 pares de bases (pb) (ADNmt4977), ocurre entre los nucleótidos 8470-13447 y afecta a siete polipéptidos de la CTE y a cinco ARNt mitocondriales. Debido a la acumulación de esta deleción en distintos tejidos y su asociación con la edad, se le considera marcador de daño oxidativo y disfunción mitocondrial [14].

POLG es un gen nuclear que codifica a la ADN polimerasa gamma, la única enzima encargada de la replicación y reparación del ADNmt. Este genoma es especialmente susceptible al daño debido a que su replicación carece de puntos de control y de mecanismos de reparación eficientes. Por ello, la persistencia de lesiones en el ADNmt es algo relativamente común y más frecuente con el paso del tiempo [15].

La biogénesis mitocondrial requiere la expresión conjunta y coordinada de genes nucleares y mitocondriales. El coactivador del receptor γ 1- α activado por el proliferador de peroxisomas (*PGC-1 α*) activa a muchos otros factores de transcripción nucleares (*NRF-1*, *NRF-2* y *ERR*) y mitocondriales (*TFAM* y *TFB2M*); que, a su vez, activan genes necesarios para la formación de mitocondrias nuevas y proteínas relacionadas con la oxidación de lípidos. La expresión de *PGC-1 α* reduce el estrés oxidativo de forma global. Existe evidencia de que una vida sedentaria se relaciona con una disminución en la biogénesis mitocondrial provocada por baja expresión de *PGC-1 α* y una probable inhibición de las vías AMPK y sirtuinas [6].

La disfunción mitocondrial también puede originarse por fallas en la señalización núcleo-mitocondria (n-mt) o por alteraciones en los propios genomas mitocondrial o nuclear. Hemos mencionado al factor PGC-1 α como el más importante dentro de la comunicación n-mt. Las sirtuinas son desacetilasas de histonas dependientes de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD); la sirtuina (SIRT1) modula varios genes, incluyendo a PGC-1 α y regula vías que ralentizan la progresión del envejecimiento. De hecho, se ha observado que en pacientes con síndromes progeroides (fenotipo de envejecimiento acelerado) hay una reducción de SIRT1 y de su cofactor NAD⁺. Por su parte, las sirtuinas mitocondriales SIRT3 y SIRT4 protegen contra daños al ADNmt, por lo que la acumulación de mutaciones y la disminución progresiva de los niveles de NAD⁺ con la edad son dos importantes sucesos que pudieran llevar a disfunción mitocondrial y a los cambios propios del envejecimiento [16].

Los ARNmico (ARNmi) son ARN pequeños, endógenos y no codificantes que funcionan como controladores maestros de la expresión génica. Varios ARNmico pueden translocarse a la mitocondria para modular genes mitocondriales; por lo que sus niveles se han asociado con el inicio y la progresión de diversas patologías mediadas por la afectación de funciones mitocondriales. La regulación positiva de algunos ARNmico como, por ejemplo; miR-34a, miR-145, miR-146, miR-176, miR-181a, miR-762, entre otros, juega un papel vital en la progresión y supresión de procesos de envejecimiento y senescencia celular. La expresión de BCL-2, un factor antiapoptótico que participa en la regulación de la fusión/fisión mitocondrial, la mitofagia, y el envejecimiento, se ve fuertemente suprimida cuando muchos de estos ARNmico aumentan su expresión. En un estudio se observó que la expresión de la proteína precursora del β -amiloide (APP) era suprimida con la

sobreexpresión del miR-144-3p, y que esto se asociaba también con un aumento del ATP intracelular, el número de copias de ADN mitocondrial (CN-ADNmt) y un mejor mantenimiento de la actividad mitocondrial [17].

A menudo, se han observado variaciones en el CN-ADNmt en pacientes con patologías que involucran una disfunción mitocondrial de trasfondo. Se ha sugerido que la variación en el CN-ADNmt es una medida de adaptación ante la demanda energética de la célula y que un aumento en el mismo funcione como un mecanismo amortiguador de mutaciones del ADNmt para proteger la integridad del ADNmt aún funcional [14]. El CN-ADNmt se usa como marcador de disfunción mitocondrial y de envejecimiento, dado que se ha demostrado una correlación negativa entre la edad y el CN-ADNmt. Dentro de la práctica clínica, se dice que un paciente presenta “depleción o agotamiento del ADNmt” cuando su CN-ADNmt residual es menor al 30% en comparación con controles de su misma edad [18].

4.1.1 Disfunción mitocondrial y su asociación con el envejecimiento.

El envejecimiento de los humanos es un proceso fisiológico y dinámico que es continuo en el tiempo. De acuerdo con las afirmaciones de la mayoría de los gerontólogos, comienza en la cuarta década de la vida y conduce hacia la muerte. El proceso de envejecimiento humano es complejo e individualizado, se da en el ámbito biológico, psicológico y social. El envejecimiento biológico se caracteriza por cambios progresivos de la edad en el metabolismo y las propiedades fisicoquímicas de las células, lo que conduce a una alteración de la autorregulación, la regeneración y cambios estructurales

y tejidos y órganos funcionales [19]. En este sentido, en ciertos casos se ha observado que los individuos no envejecen al mismo ritmo y esto dio lugar al concepto de envejecimiento biológico, también llamado envejecimiento funcional o fisiológico. Mientras que el envejecimiento cronológico se refiere únicamente al paso del tiempo, el envejecimiento biológico se relaciona con la disminución de la función celular [20] (El capítulo 3 contiene información detallada del envejecimiento biológico).

A nivel celular y molecular existen diversos procesos característicos del envejecimiento entre los que se incluyen la senescencia celular y la disfunción mitocondrial [21–23]. La senescencia puede ocurrir como consecuencia del estrés oxidativo, activación de algún oncogen o modificaciones de la cromatina, entre otras formas de estrés [24].

La teoría mitocondrial del envejecimiento se basa en el hecho de que el ADNmt tiene una tasa de mutación 15 veces mayor que la del ADNn [25] y una maquinaria de reparación poco eficiente. Las mitocondrias están fuertemente ligadas al proceso de envejecimiento, principalmente por la disfunción en la cadena respiratoria y la generación de especies oxidantes [26], y se relacionan con el desarrollo de algunos padecimientos propios del envejecimiento, tales como sarcopenia [27], glaucoma [28], envejecimiento de ovario [29], y enfermedades neurodegenerativas [30].

4.2 Disfunción mitocondrial y enfermedades neurodegenerativas

El cerebro consume diez veces más oxígeno y glucosa que otros tejidos, aunque solo contribuye con alrededor del 2% de la masa corporal total. Un cerebro adulto usa aproximadamente una quinta parte del oxígeno que se consume diariamente para

producir ATP, esencial para mantener el potencial de reposo de la membrana celular y la síntesis de neurotransmisores. Además, en el cerebro existe una alta concentración de macromoléculas propensas a la oxidación, lo que hace que el tejido nervioso sea particularmente susceptible a los efectos devastadores de las ROS y la disfunción mitocondrial. Por lo tanto, la sobreproducción de ROS y la disfunción mitocondrial, junto con inflamación crónica y persistente activación de la microglía desembocan en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas [31]. Sin embargo, lo que sigue siendo una incógnita es si la disfunción mitocondrial es causa o consecuencia del envejecimiento acelerado que se observa en estos padecimientos.

4.2.1 Disfunción mitocondrial y enfermedad de Alzheimer

Existen diversos cambios neurodegenerativos que acompañan al envejecimiento, sin embargo, en la mayoría de los casos no está clara la diferencia entre los cambios debidos al envejecimiento normal y los debidos a la enfermedad de Alzheimer (EA) [32]. Algunos estudios relacionan a la EA con el envejecimiento; de hecho, el envejecimiento se considera uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la EA, ya que la probabilidad de padecer dicha enfermedad aumenta a partir de los 60 años e incrementa gradualmente cada cinco años [32–34].

La disfunción mitocondrial se ha identificado como un evento temprano en la patogenia de la EA y se refleja en la reducción del metabolismo, la interrupción de la homeostasis del calcio, el aumento de los niveles de ROS, la peroxidación de lípidos y la apoptosis [35].

Se ha sugerido que las mitocondrias disfuncionales son malas productoras de ATP, pero eficientes en producir ROS, lo cual podría explicar el desequilibrio oxidativo que se observa en la EA [35]. Existen distintos tipos de disfunción mitocondrial asociados con la EA tales como metabolismo energético reducido [36–38], alteraciones en enzimas clave en la fosforilación oxidativa [39], desequilibrio de calcio [40], variación en el CN-ADNmt [41], desequilibrio en la apoptosis [35] y mutaciones en el ADNmt [42].

Se ha postulado que la producción del péptido beta-amiloide (β A) se inicia por una disfunción mitocondrial, sin embargo, también existe información de que la acumulación del péptido β A desencadena disfunción mitocondrial [43]. También se ha relacionado a la disfunción mitocondrial con la proteína tau o con mutaciones específicas de presenilina-1. Se ha sugerido que tanto la producción elevada de ROS y de especies reactivas de nitrógeno, así como el equilibrio dinámico mitocondrial defectuoso pueden ser causa y/o consecuencia de la patología relacionada con la EA. El estrés oxidativo es un evento temprano en la EA y, por lo tanto, se cree que contribuye a la hiperfosforilación de tau. Se ha demostrado que la vía de la autofagia en las neuronas es importante en condiciones fisiológicas y patológicas. Por lo tanto, esta vía juega un papel crucial en la degradación de la tau soluble endógena. Sin embargo, la relación entre la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la desregulación de la autofagia y la muerte neuronal en la EA sigue sin aclararse [44].

Por otro lado, en pacientes con EA se ha observado una disminución de la enzima citocromo oxidasa (COX) y esto, a su vez, se relaciona con la disfunción mitocondrial [45].

Existe una gran necesidad de investigar las implicaciones de la disfunción mitocondrial en la EA, puesto que los resultados aún no son claros y es necesario entender si la disfunción mitocondrial es la causa del envejecimiento acelerado en esta enfermedad o por el contrario es consecuencia de ello. A largo plazo, esto apoyaría en la identificación de blancos tanto para diagnóstico temprano como para el tratamiento farmacológico de la EA y en consecuencia poder ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes.

4.2.2 Disfunción mitocondrial y enfermedad de Parkinson

La relación entre el envejecimiento y la enfermedad de Parkinson (EP) se ha estudiado desde hace varias décadas. El envejecimiento se considera como el principal factor de riesgo para desarrollar la EP, influye en la presentación clínica y el progreso de las formas esporádicas, e incluso en los individuos portadores de mutaciones altamente penetrantes causantes de la enfermedad (p. ej., en el gen *LRRK2*); pues necesitan envejecer para manifestar los síntomas clínicos de la EP [46].

Una de las características patológicas de la EP incluye la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la *sustancia nigra*, aunque se sabe poco acerca de por qué estas neuronas son selectivamente vulnerables en esta enfermedad [47]. Se ha propuesto que el fenotipo anatómico, fisiológico y bioquímico propio de las neuronas dopaminérgicas las predispone a la disfunción mitocondrial y a la EP [48]. Otra característica patológica de la EP es la presencia de cuerpos de Lewy, depósitos anormales, formados en su mayor parte por la proteína α -sinucleína [49].

Una de las teorías usadas para explicar la patogénesis de la EP, incluye a la disfunción mitocondrial tanto en las formas esporádicas como en las familiares de la enfermedad. La disfunción mitocondrial causada por defectos bioenergéticos, mutaciones en el ADNmt, mutaciones del ADNn vinculadas a las mitocondrias y cambios en la dinámica mitocondrial de fusión-fisión, así como cambios en el tamaño y la morfología, alteraciones en el tráfico, transporte o movimiento de las mitocondrias, el deterioro de la transcripción y la presencia de proteínas mitocondriales mutadas [50], deleciones y reordenamientos en el ADNmt también han sido implicados en la EP [49].

El descubrimiento de genes causantes de EP familiar como *PINK1* y el gen de la parkina (*PRKN*) que participan en la mitofagia, confirmó la importancia de este proceso en la etiología de la EP [51,52]. *SNCA* codifica para la alfa-sinucleína, y es causante de EP autosómica dominante. De forma relevante, se ha observado una estrecha conexión entre su acumulación y la disfunción mitocondrial [42].

Algunos estudios han identificado que las neuronas en la *sustancia nigra* de necropsias de personas sanas y pacientes con EP contienen grandes cantidades de ADNmt mutado con deleciones de gran escala que causan disfunción mitocondrial [53,54]. Los pacientes con enfermedades mitocondriales con mutaciones en la ADN polimerasa gamma, acumulan un exceso de mutaciones de ADNmt y también tienen un mayor riesgo de desarrollar EP [55,56]. Otros estudios recientes sugieren que las mutaciones somáticas de ADNmt pueden contribuir a los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad, como la EP y la EA. En la *sustancia nigra pars compacta* (SNpc) (estructura que contiene neuronas dopaminérgicas implicadas en la fisiopatología de la EP) se ha

observado una acumulación de mutaciones de ADNmt y una reducción en el CN-ADNmt en individuos de edad avanzada con EP [57].

Con la evidencia expuesta podemos concluir que existe una conexión plausible entre el daño mitocondrial, y el envejecimiento en enfermedades neurodegenerativas como la EP, misma que deberá explorarse en estudios futuros.

4.2.3 Disfunción mitocondrial y enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario mortal causado por una mutación en el gen de la huntingtina (HTT). Si bien la HTT mutante está presente de manera ubicua a lo largo de la vida, el inicio de la EH generalmente ocurre en la edad media (entre los 30 y 40 años); se ha sugerido que el envejecimiento biológico tiene una participación activa en la patogénesis [58]. De hecho, se ha reportado un envejecimiento biológico acelerado en muestras de leucocitos y cerebros en pacientes con EH. Por ejemplo, la EH se ha asociado con una edad epigenética acelerada de regiones cerebrales específicas (lóbulo frontal y parietal, y giro cingulado) y también se ha documentado que los telómeros de los leucocitos se acortan más en pacientes con EH en comparación con controles sanos [59,60].

Las mitocondrias, como organelos vitales, tienen una participación importante en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas como la EH [61]. Todos los procesos en los que participa la mitocondria, previamente mencionados, se ven afectados en la EH, lo que resulta en una degeneración neuronal por disfunción mitocondrial en etapas presintomáticas [62].

Una investigación demostró cambios en las expresiones de los genes de la CTE en pacientes con EH, lo que representaría una respuesta compensatoria al daño mitocondrial causado por la HTT mutante que, en asociación con el desequilibrio de la dinámica mitocondrial altera el transporte axonal de las mitocondrias, disminuye su función y daña a las neuronas de las regiones cerebrales afectadas de los pacientes con EH [63].

4.3 Disfunción mitocondrial y su asociación con trastornos psiquiátricos

A lo largo de los años, se han acumulado múltiples evidencias que relacionan a la disfunción mitocondrial con enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Algunos de los desórdenes psiquiátricos más comunes son la esquizofrenia (ESQ), el trastorno bipolar (TB), trastorno depresivo mayor (TDM), ansiedad, trastornos del espectro autista (TEA) y los trastornos del espectro esquizoafectivo. A menudo, estas patologías vienen acompañadas de anomalías en la actividad mitocondrial o, también con bastante frecuencia, de enfermedades metabólicas subyacentes como obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares que también han sido relacionadas con la aparición y progresión de disfunción mitocondrial [64].

Debido a las funciones vitales que realizan las mitocondrias en el sistema nervioso central (SNC) para proporcionar el ATP necesario, se cree que la causa principal de neurodegeneración es la disfunción mitocondrial; con consecuente producción excesiva de ROS, inducción de la apoptosis, activación del inflamosoma y liberación de otros mediadores inflamatorios [64]. De hecho, existen estudios *post mortem* de imagen por

resonancia magnética nuclear (IRM) que evidencian anomalías en la estructura mitocondrial en pacientes con estos desórdenes [65].

Una causa posible del estrés oxidativo en pacientes con trastornos psiquiátricos se debe a deleciones y variantes del ADNmt que pueden acumularse con el tiempo como parte del envejecimiento normal, o incluso pueden ocurrir por exposición a radiación ionizante (radioterapia, tomografía computada e intervenciones guiadas por imágenes radiológicas) o por efecto de algunos neurofármacos, aunque estas últimas causas son todavía muy debatidas [64,66].

Como ya se mencionó, la variación en el CN-ADNmt ha sido empleada como un marcador que puede reflejar el estado de la función y biogénesis mitocondrial. Estudios tanto *in vivo* como *post mortem* han encontrado estas alteraciones en pacientes con ESQ o TB [67]. Este marcador ha sido ya ampliamente empleado en el estudio de desórdenes psiquiátricos debido a la fácil obtención de muestras (principalmente de tejidos periféricos) y su análisis. La cuantificación del CN-ADNmt de leucocitos en células sanguíneas puede reflejar cómo responde el cuerpo entero a ciertos desórdenes en la función cerebral [66].

4.3.1 Disfunción mitocondrial y esquizofrenia

En estudios *post mortem* de cerebros de pacientes con esquizofrenia (ESQ), se ha demostrado que las mitocondrias sufren varias alteraciones que dependen del tipo celular y de la región del cerebro en la que se localizan. Estas alteraciones o anomalías pueden relacionarse con el tratamiento (si lo hay), con los síntomas y con la progresión

de la enfermedad. Algunos estudios han reportado morfologías intactas o aparentemente normales en las mitocondrias de estos pacientes, pero en menor cantidad; lo que sugiere que la disfunción mitocondrial pudiera estar fuertemente ligada a cambios casi exclusivos de la mitofagia y la biogénesis mitocondrial [68].

En cohortes de pacientes con ESQ se ha observado una reducción o inhibición en la expresión de genes mitocondriales, principalmente en las zonas corticales y del hipocampo, incluyendo genes del metabolismo de la prolina, translocación de malato, componentes del ciclo de Krebs y de la CTE. La delección ADNmt4977 se ha identificado en numerosos pacientes de edad avanzada, lo que refuerza el concepto de una acumulación de mutaciones en el ADNmt que se incrementa con la edad. Sin embargo, su cantidad también parece variar según la región cerebral estudiada; siendo menor en regiones con núcleos dopaminérgicos y casi nula en zonas del sistema límbico y el tálamo [68].

Una de las anormalidades metabólicas mejor estudiada en estos pacientes ha sido la reducción en la actividad o en los niveles de expresión de subunidades del complejo I de la CTE. Los complejos II, III y IV de la CTE muestran menos alteraciones, aunque igualmente se han llegado a reportar disminuciones en la actividad de sus subunidades. En particular, los cambios en la actividad del complejo I aparentemente son causados por fármacos antipsicóticos [68,69].

4.3.2 Disfunción mitocondrial y trastorno bipolar

Varios estudios en roedores y humanos han aportado evidencia para respaldar la hipótesis de la disfunción mitocondrial como agente causal del trastorno bipolar (TB): alteraciones en la morfología y dinámica mitocondrial, estrés oxidativo, reducción en las actividades metabólicas y, sobre todo, alteraciones en la homeostasis del calcio que probablemente juega un papel crucial para culminar en apoptosis. Estos hallazgos relacionan también el grado de alteración de las funciones mitocondriales con la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento [70].

Igual que en otros trastornos psicóticos, se ha observado que pacientes con TB sufren un proceso de envejecimiento prematuro y más acelerado comparándolos con individuos sanos pareados por edad y sexo. En estos pacientes se ha observado un aumento en la producción de ROS, reducción en los niveles de GPx e incremento en los niveles de 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-oxodG; un marcador de estrés oxidativo en el ADNmt). En relación con el CN-ADNmt, se ha encontrado que la variación depende de numerosos factores y los resultados son controversiales. En 2018 *Wang et al.* observaron un número de copias menor en pacientes, tanto en estados depresivos como maníacos, en comparación con controles; hallazgos que ya se habían reportado con anterioridad [67]. Sin embargo, existen tanto estudios que no encontraron cambios significativos en el CN-ADNmt como estudios que encontraron un CN-ADNmt mayor en los pacientes con TB en comparación con los controles [71]. Algunas de las posibles causas de las discrepancias observadas en el CN-ADNmt, son los criterios de inclusión y exclusión en los estudios que consideren los hábitos alimenticios, estilo de vida, edad, sexo y tratamientos farmacológicos concomitantes de los pacientes, pues está demostrado que todos estos

aspectos impactan en el contenido del ADNmt. No obstante, la presencia de la disfunción mitocondrial de fondo en el TB no puede negarse [71].

4.3.3 Disfunción mitocondrial y depresión

En los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) se ha encontrado una mayor cantidad de mutaciones mitocondriales que en individuos sanos. Para explicarlo se han propuesto al estrés oxidativo y a los defectos en los mecanismos de reparación del ADNmt como posibles causas de esto. A su vez, el estrés oxidativo y los defectos en los mecanismos de reparación del ADNmt confluyen en un proceso inflamatorio dirigido por el inflamasoma que contiene al receptor tipo NOD de proteína 3 (NLRP3). Esto último es apoyado por las concentraciones altas de 8-oxodG y de citocinas proinflamatorias como IL-1B, IL-6, IL-8, interferón gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que se han observado en pacientes con TDM. Estos signos denotan una activación de procesos inflamatorios. El componente clave para el inicio de procesos inflamatorios es el inflamasoma; especialmente el que contiene a NLRP3 que ha sido implicado en la patogénesis de varias enfermedades sistémicas con TDM como comorbilidad (por ejemplo, en diabetes tipo 2, en la resistencia a la insulina inducida por obesidad, cáncer, enfermedades cardiovasculares y EA). Se sugiere que NLRP3 es un mediador fisiológico que termina actuando como estresor e inductor de la depresión. La correlación entre el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios continúa bajo investigación. Hasta ahora la evidencia no es concluyente, pero se sugiere que los fármacos antidepresivos también podrían tener efectos sobre ambos procesos: una reducción sobre la actividad inflamatoria y una posible inducción de daños mitocondriales [72]. Otro punto es que se

han encontrado variantes genéticas de la enzima SOD mitocondrial que se asocian con ARNm más inestables, lo que pudiera ocasionar bajos niveles de esta enzima y una reducción en la capacidad de neutralizar a las ROS. Adicionalmente, en modelos animales para la depresión, se ha observado inhibición de los complejos I, III y IV de la CTE en cerebelo y corteza cerebral, junto a una disminución en la producción de ATP [73]. El CN-ADNmt y la presencia de deleciones en el ADNmt se han estudiado en pacientes con TDM con resultados contradictorios. Por ejemplo, un estudio observó un CN-ADNmt reducido y una mayor cantidad de deleciones en pacientes con TDM en comparación con controles [74], mientras que, en otro trabajo identificaron un CN-ADNmt mayor en pacientes con TDM que en controles [75]. Esto sugiere que los criterios de inclusión y otras variables confusoras deben analizarse longitudinalmente para obtener resultados más contundentes.

4.3.4 Disfunción mitocondrial y trastornos del espectro autista

Similar a los trastornos antes mencionados, en los trastornos del espectro autista (TEA), existe evidencia suficiente de una disfunción mitocondrial en la fisiopatología, aunque las causas que provocan estas anormalidades mitocondriales no están del todo claras. Los fundamentos de esta correlación se remontan a un estudio de la década de los ochenta en el que hasta 46% de los individuos con TEA padecían también de cierto nivel de acidosis láctica, propuesta en ese entonces como señal de un defecto en el metabolismo de carbohidratos. Estudios posteriores revelaron que individuos con TEA a menudo comparten otras anormalidades clínicas vistas también en pacientes con enfermedades mitocondriales como retrasos del desarrollo, ataxia, debilidad muscular, anomalías

endocrinas, retraso del crecimiento y neuropatía periférica. Trabajos posteriores han mostrado otras alteraciones mitocondriales, incluyendo aumentos en los niveles de metabolitos como lactato, piruvato, alanina, amonio y de enzimas como creatincinasas y aminotransferasas. Algunas anormalidades en elementos de la CTE también se han descrito en leucocitos de pacientes con TEA: por ejemplo, un incremento en la actividad de los complejos I y IV, y de la enzima citrato sintasa. Estudios *in vitro* han comprobado que líneas celulares linfoblastoides provenientes de niños con TEA poseen una frecuencia respiratoria del 200% comparada con controles; al mismo tiempo, estas células mostraron mayor sensibilidad a exposiciones agudas a ROS. Estos signos sólo pueden reproducirse en células en cultivo cuando se exponen a una cantidad moderada de ROS por tiempos prolongados, lo que sugiere que un microambiente similar existe en las células de pacientes con TEA [76].

4.3.5 Disfunción mitocondrial y trastorno de ansiedad

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es una condición de salud mental prevalente y altamente incapacitante. Sin embargo, aún queda mucho por aprender de dicho padecimiento, tanto de los biomarcadores adecuados como del diagnóstico claro debido a la marcada superposición con los trastornos afectivos [77]. A pesar de que la ansiedad ha recibido relativamente poca atención en la investigación, los estudios disponibles proporcionan una base firme de que, tanto el estrés oxidativo como la disfunción mitocondrial pueden tener una participación significativa en la patología de la ansiedad; aunque los mecanismos subyacentes se desconocen hasta el momento [78,79].

Los estados de ansiedad son particularmente persistentes en el caso de los individuos con trastornos de ansiedad. Estos pacientes típicamente padecen estrés oxidativo, potencialmente relacionado con una mayor actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del sistema nervioso simpático, así como también niveles altos de inflamación. Hipotéticamente, dado el papel fundamental de las mitocondrias en la síntesis del principal neurotransmisor excitador (glutamato) y el inhibidor GABA (ácido gamma aminobutírico), las adaptaciones mitocondriales observadas en el contexto de la ansiedad pueden contribuir al desequilibrio de la inhibición de la excitación neuronal que subyace a varios trastornos psiquiátricos. Es importante destacar que la excitotoxicidad del glutamato es un desencadenante importante del estrés oxidativo en el cerebro y se han documentado niveles altos de glutamato cortical en individuos muy ansiosos. El estrés crónico promueve la ansiedad y el daño por estrés oxidativo; puesto que aumenta los niveles de glutamato en el cerebro [80].

El estrés oxidativo es un posible mecanismo que puede estar relacionado con la inflamación y el desarrollo de un comportamiento ansioso. Algunos estudios demuestran que los niveles de las citocinas inflamatorias pueden aumentar después del estrés oxidativo y pueden inducir ansiedad [81].

Adicionalmente, un estudio observó una correlación positiva significativa entre el CN-ADNmt y los niveles de ansiedad en un grupo mixto de adolescentes. Esto pudiera sugerir que existe una diferencia en las redes cerebrales de la materia blanca entre los adolescentes con un CN-ADNmt alto en comparación con los que tienen un CN-ADNmt bajo, y también que, en efecto, existe una mayor actividad neuronal excitatoria en ciertas zonas del cerebro [82].

4.4 Conclusión

Existen distintos tipos de daño que pueden conducir a una disfunción mitocondrial y aunque los mecanismos por los cuales se produce dicha disfunción no están del todo claros, si se sabe que la disfunción mitocondrial está relacionada con diversos padecimientos neurodegenerativos y psiquiátricos. Además, algunas de estas enfermedades se han asociado con el envejecimiento al igual que la disfunción mitocondrial, la cual, al mismo tiempo, se ha considerado como una característica del envejecimiento en sí. Las investigaciones acerca de la disfunción mitocondrial y su asociación con enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas y a su vez con el envejecimiento permitirá un mejor entendimiento tanto de la enfermedad como de biomarcadores que pueden apoyar a un mejor diagnóstico y la determinación de blancos terapéuticos para lograr mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

Bibliografía

1. Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in Health and Disease. *Cells*. 2019;8(7):680.
2. Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet*. 2012;13(12):878-90.
3. Jones, Dean & Lash, Lawrence. (1993). Criteria for assessing normal and abnormal mitochondrial function. *Methods in Toxicology: Vol. 2. Mitochondrial Dysfunction*. 2. 1-7.

4. Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem J.* 2011;435(2):297-312.
5. Voituron Y, Boël M, Roussel D. Mitochondrial threshold for H₂O₂ release in skeletal muscle of mammals. *Mitochondrion.* 2020;54:85-91.
6. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838.
7. Li X, Zhang W, Cao Q, Wang Z, Zhao M, Xu L, et al. Mitochondrial dysfunction in fibrotic diseases. *Cell Death Discov.* 2020;6:80.
8. Simoes ICM, Morciano G, Lebedzinska-Arciszewska M, Aguiari G, Pinton P, Potes Y, et al. The mystery of mitochondria-ER contact sites in physiology and pathology: A cancer perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165834.
9. Keenan SN, Watt MJ, Montgomery MK. Inter-organelle Communication in the Pathogenesis of Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep.* 2020;20(6):20.
10. Ricke KM, Paß T, Kimoloi S, Fährmann K, Jüngst C, Schauss A, et al. Mitochondrial Dysfunction Combined with High Calcium Load Leads to Impaired Antioxidant Defense Underlying the Selective Loss of Nigral Dopaminergic Neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2020;40(9):1975-86.
11. Lima T, Li TY, Mottis A, Auwerx J. Pleiotropic effects of mitochondria in aging. *Nat Aging.* 2022;2(3):199-213.

12. Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1817(10):1833-8.
13. Chan DC. Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:235-59.
14. Borghini A, Vecoli C, Piccaluga E, Guagliumi G, Picano E, Andreassi MG. Increased mitochondrial DNA4977-bp deletion in catheterization laboratory workers with long-term low-dose exposure to ionizing radiation. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(9):976-84.
15. Das S, Joshi MB, Parashiva GK, Rao SBS. Stimulation of cytoprotective autophagy and components of mitochondrial biogenesis / proteostasis in response to ionizing radiation as a credible pro-survival strategy. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:715-27.
16. Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Chua KF, Mattson MP, Croteau DL, Bohr VA. Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(5):308-21.
17. Sekar D, Johnson J, Biruntha M, Lakhmanan G, Gurunathan D, Ross K. Biological and Clinical Relevance of microRNAs in Mitochondrial Diseases/Dysfunctions. *DNA Cell Biol*. 2020;39(8):1379-84.
18. Xia CY, Liu Y, Yang HR, Yang HY, Liu JX, Ma YN, et al. Reference Intervals of Mitochondrial DNA Copy Number in Peripheral Blood for Chinese Minors and Adults. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(20):2435-40.

19. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2014;21(4):835-8.
20. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919-30.
21. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol*. 2020;99(6):151108.
22. Picca A, Guerra F, Calvani R, Bucci C, Lo Monaco MR, Bentivoglio AR, et al. Mitochondrial Dysfunction and Aging: Insights from the Analysis of Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):805.
23. Higgins-Chen AT, Thrush KL, Levine ME. Aging biomarkers and the brain. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;116:180-93.
24. Chapman J, Fielder E, Passos JF. Mitochondrial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship. *FEBS Lett*. 2019;593(13):1566-79.
25. Chistiakov DA, Sobenin IA, Revin VV, Orekhov AN, Bobryshev YV. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *BioMed Res Int*. 2014;2014:238463.
26. Picca A, Lezza AMS, Leeuwenburgh C, Pesce V, Calvani R, Landi F, et al. Fueling Inflamm-Aging through Mitochondrial Dysfunction: Mechanisms and Molecular Targets. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):933.

27. Faitg J, Reynaud O, Leduc-Gaudet JP, Gouspillou G. [Skeletal muscle aging and mitochondrial dysfunction: an update]. *Med Sci MS*. 2017;33(11):955-62.
28. Osborne NN, Álvarez CN, del Olmo Aguado S. Targeting mitochondrial dysfunction as in aging and glaucoma. *Drug Discov Today*. 2014;19(10):1613-22.
29. Kasapoğlu I, Seli E. Mitochondrial Dysfunction and Ovarian Aging. *Endocrinology*. 2020;161(2):bqaa001.
30. Golpich M, Amini E, Mohamed Z, Azman Ali R, Mohamed Ibrahim N, Ahmadiani A. Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23(1):5-22.
31. Kowalska M, Piekut T, Predecki M, Sodel A, Kozubski W, Dorszewska J. Mitochondrial and Nuclear DNA Oxidative Damage in Physiological and Pathological Aging. *DNA Cell Biol*. 2020;39(8):1410-20.
32. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl*. 1994;344(8925):769-72.
33. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014;117:20-40.

34. Tarantini S, Tran CHT, Gordon GR, Ungvari Z, Csiszar A. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol.* 2017;94:52-8.
35. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H gon, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(8):1240-7.
36. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging.* 2011;32(7):1207-18.
37. Shokouhi S, Claassen D, Kang H, Ding Z, Rogers B, Mishra A, et al. Longitudinal progression of cognitive decline correlates with changes in the spatial pattern of brain 18F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2013;54(9):1564-9.
38. Yamane T, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Ishii K, Kato T, et al. Visual-statistical interpretation of (18)F-FDG-PET images for characteristic Alzheimer patterns in a multicenter study: inter-rater concordance and relationship to automated quantitative evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(2):244-9.
39. Cottrell DA, Blakely EL, Johnson MA, Ince PG, Turnbull DM. Mitochondrial enzyme-deficient hippocampal neurons and choroidal cells in AD. *Neurology.* 2001;57(2):260-4.
40. Alzheimer's Association Calcium Hypothesis Workgroup. Calcium Hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging: A framework for integrating new evidence

into a comprehensive theory of pathogenesis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2017;13(2):178-182.e17.

41. Coskun P, Wyrembak J, Schriener SE, Chen HW, Marciniack C, Laferla F, et al. A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(5):553-64.
42. Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, Comi GP, Bresolin N, Masliah E. The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: The Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol.* 2020;57(7):2959-80.
43. Swerdlow RH. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD.* 2018;62(3):1403-16.
44. Bhatia V, Sharma S. Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and autophagy in progression of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2021;421:117253.
45. Weidling IW, Swerdlow RH. Mitochondria in Alzheimer's disease and their potential role in Alzheimer's proteostasis. *Exp Neurol.* 2020;330:113321.
46. Hur EM, Lee BD. LRRK2 at the Crossroad of Aging and Parkinson's Disease. *Genes.* 2021;12(4):505.
47. Davis J, Da Silva Santos C, Zavala NC, Gans N, Patracuolla D, Fehrenbach M, et al. Characterizing dopaminergic neuron vulnerability using genome-wide analysis. *Genetics.* 2021;218(4):iyab081.

48. Surmeier DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *FEBS J.* 2018;285(19):3657-68.
49. Martín-Jiménez R, Lurette O, Hebert-Chatelain E. Damage in Mitochondrial DNA Associated with Parkinson's Disease. *DNA Cell Biol.* 2020;39(8):1421-30.
50. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:216-31.
51. Larsen SB, Hanss Z, Krüger R. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 2018;373(1):21-37.
52. Malpartida AB, Williamson M, Narendra DP, Wade-Martins R, Ryan BJ. Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy in Parkinson's Disease: From Mechanism to Therapy. *Trends Biochem Sci.* 2021;46(4):329-43.
53. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet.* 2006;38(5):515-7.
54. Kraytsberg Y, Kudryavtseva E, McKee AC, Geula C, Kowall NW, Khrapko K. Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons. *Nat Genet.* 2006;38(5):518-20.
55. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, Kaukonen JA, Nupponen NN, Chalmers RM, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet Lond Engl.* 2004;364(9437):875-82.

56. Reeve A, Meagher M, Lax N, Simcox E, Hepplewhite P, Jaros E, et al. The impact of pathogenic mitochondrial DNA mutations on substantia nigra neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2013;33(26):10790-801.
57. Filograna R, Mennuni M, Alsina D, Larsson NG. Mitochondrial DNA copy number in human disease: the more the better? *FEBS Lett*. 2021;595(8):976-1002.
58. Machiela E, Southwell AL. Biological Aging and the Cellular Pathogenesis of Huntington's Disease. *J Huntingt Dis*. 2020;9(2):115-28.
59. Horvath S, Langfelder P, Kwak S, Aaronson J, Rosinski J, Vogt TF, et al. Huntington's disease accelerates epigenetic aging of human brain and disrupts DNA methylation levels. *Aging*. 2016;8(7):1485-512.
60. Kota LN, Bharath S, Purushottam M, Moily NS, Sivakumar PT, Varghese M, et al. Reduced telomere length in neurodegenerative disorders may suggest shared biology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27(2):e92-96.
61. Carmo C, Naia L, Lopes C, Rego AC. Mitochondrial Dysfunction in Huntington's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1049:59-83.
62. Sharma A, Behl T, Sharma L, Aelya L, Bungau S. Mitochondrial Dysfunction in Huntington's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *Curr Drug Targets*. 2021;22(14):1637-67.
63. Shirendeb U, Reddy AP, Manczak M, Calkins MJ, Mao P, Tagle DA, et al. Abnormal mitochondrial dynamics, mitochondrial loss and mutant huntingtin

- oligomers in Huntington's disease: implications for selective neuronal damage. *Hum Mol Genet.* 2011;20(7):1438-55.
64. Kumar P, Efstathopoulos P, Millischer V, Olsson E, Wei YB, Brüstle O, et al. Mitochondrial DNA copy number is associated with psychosis severity and anti-psychotic treatment. *Sci Rep.* 2018;8:12743.
 65. Ongür D, Prescott AP, Jensen JE, Cohen BM, Renshaw PF. Creatine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2009;172(1):44-8.
 66. Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES, Golimbet VG, Lezheiko TV, Kolesina NY, et al. ROS-Induced DNA Damage Associates with Abundance of Mitochondrial DNA in White Blood Cells of the Untreated Schizophrenic Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:8587475.
 67. Wang D, Li Z, Liu W, Zhou J, Ma X, Tang J, et al. Differential mitochondrial DNA copy number in three mood states of bipolar disorder. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):149.
 68. Roberts RC. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: With a focus on postmortem studies. *Mitochondrion.* 2021;56:91-101.
 69. Chan ST, McCarthy MJ, Vawter MP. Psychiatric drugs impact mitochondrial function in brain and other tissues. *Schizophr Res.* 2020;217:136-47.
 70. Scaini G, Andrews T, Lima CNC, Benevenuto D, Streck EL, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction as a critical event in the pathophysiology of bipolar disorder. *Mitochondrion.* 2021;57:23-36.

71. Fries GR, Zamzow MJ, Andrews T, Pink O, Scaini G, Quevedo J. Accelerated aging in bipolar disorder: A comprehensive review of molecular findings and their clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;112:107-16.
72. Allen J, Romay-Tallon R, Brymer KJ, Caruncho HJ, Kalynchuk LE. Mitochondria and Mood: Mitochondrial Dysfunction as a Key Player in the Manifestation of Depression. *Front Neurosci.* 2018;12:386.
73. Czarny P, Wigner P, Galecki P, Sliwinski T. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;80(Pt C):309-21.
74. Chang CC, Jou SH, Lin TT, Lai TJ, Liu CS. Mitochondria DNA change and oxidative damage in clinically stable patients with major depressive disorder. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125855.
75. Chung JK, Lee SY, Park M, Joo EJ, Kim SA. Investigation of mitochondrial DNA copy number in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2019;282:112616.
76. Frye RE. Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: Unique Abnormalities and Targeted Treatments. *Semin Pediatr Neurol.* 2020;35:100829.
77. Maron E, Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):147-58.

78. Chang L, Alicata D, Ernst T, Volkow N. Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addict Abingdon Engl.* 2007;102 Suppl 1:16-32.
79. Kohno M, Loftis JM, Huckans M, Dennis LE, McCready H, Hoffman WF. The relationship between interleukin-6 and functional connectivity in methamphetamine users. *Neurosci Lett.* 2018;677:49-54.
80. Filiou MD, Sandi C. Anxiety and Brain Mitochondria: A Bidirectional Crosstalk. *Trends Neurosci.* 2019;42(9):573-88.
81. Krolow R, Arcego DM, Noschang C, Dalmaz C. Oxidative imbalance and anxiety disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2014;12(2):193-204.
82. Tymofiyeva O, Henje Blom E, Ho TC, Connolly CG, Lindqvist D, Wolkowitz OM, et al. High levels of mitochondrial DNA are associated with adolescent brain structural hypoconnectivity and increased anxiety but not depression. *J Affect Disord.* 2018;232:283-90.

Capítulo 5

Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer

Marisol López López, Petra Yescas, Blanca Pérez Aldana, Alberto Ortega Vázquez

Introducción

La primera descripción de la enfermedad de Alzheimer (EA) fue realizada en 1906 por Alois Alzheimer [1,2] y, a la fecha, se considera la causa más común de demencia en el adulto mayor. La EA se caracteriza por una disminución continua de las habilidades de pensamiento, del comportamiento y de las relaciones sociales que alteran la capacidad de una persona para funcionar de manera independiente y realizar las actividades de la vida cotidiana [2,3]. Este padecimiento tiene un inicio y un curso particularmente progresivo del deterioro cognitivo y funcional asociado con la edad, junto con una neuropatología particular.

Aunque las causas exactas de la EA no se comprenden por completo, esta se caracteriza por la presencia de dos lesiones en la corteza cerebral: las placas seniles o amiloides, localizadas entre las neuronas y compuestas principalmente por agregados de péptidos β -amiloides (β A); y las marañas de neurofibrillas o NFT (por las siglas en inglés de *neurofibrillary tangles*) que se encuentran al interior de las neuronas, conteniendo proteína tau hiperfosforilada. La presencia de estas acumulaciones proteicas interrumpe el funcionamiento normal de las neuronas, desencadena una serie de eventos tóxicos, se pierden las conexiones entre ellas y después mueren [4,5]. La mayoría de los casos de EA son esporádicos (90%) y una pequeña proporción son formas familiares ($\leq 10\%$).

Estas últimas se caracterizan por un inicio temprano y un patrón de herencia autosómico dominante, y en ellas se han descrito variantes patogénicas en los genes que codifican para la proteína precursora de amiloide PPA (APP, por las siglas en inglés *amyloid precursor protein*), presenilina 1 (PS1 o PSEN1) y presenilina 2 (PS2 o PSEN2) [5–7].

El envejecimiento es un proceso natural que experimentamos todos los organismos vivos; sin embargo, existen patologías como la EA en las que el envejecimiento representa el factor de riesgo más importante aun cuando no todos los individuos con la misma edad cronológica presentan la misma disminución en las funciones fisiológicas y cognitivas [5,6,8].

5.1 Características clínicas de la enfermedad de Alzheimer

Los primeros signos de la enfermedad pueden aparecer cuando se olvidan eventos recientes; de hecho, es la dificultad para recordar estos eventos o conversaciones lo que pone alerta al cuidador y al mismo paciente de la dificultad para recordar las cosas y organizar los pensamientos. Por ello, la pérdida de la memoria es el síntoma clave de la EA, pero a medida que la enfermedad avanza las alteraciones de la memoria y el aprendizaje empeoran y se manifiestan otros síntomas [2,5,8].

Las principales características clínicas de la EA son:

- 1) La pérdida progresiva de las habilidades cognitivas y de aprendizaje: al paciente le aqueja fundamentalmente la pérdida de la memoria para hechos recientes y que perturban su vida diaria.

- 2) Las alteraciones conductuales como apatía, irritabilidad, depresión, y delirios, entre otras, que afectan su estado de ánimo.
- 3) La pérdida de las habilidades en las actividades de la vida diaria como pueden ser administrar el dinero, hacer o recibir recados, o realizar compras, debido a los problemas que presentan los pacientes para hablar o escribir.
- 4) Confusión con el tiempo o el lugar, así como dificultad para reconocer imágenes visuales y espaciales. De hecho, a medida que avanza la enfermedad el paciente no es capaz de reconocerse a sí mismo ni a sus familiares.
- 5) Alteraciones del sueño que causan agitación y aumento de la ansiedad.

La EA es responsable de una importante morbilidad y mortalidad individual del adulto mayor, así como de un gran impacto económico para los sistemas de atención médica. Se consideró la epidemia del siglo pasado, ya que aproximadamente 50 millones de personas en todo el mundo la padecen y su incidencia aumentará conforme envejeczan las poblaciones [5,8–11].

Actualmente se han desarrollado criterios de diagnóstico clínico modernos y también se han propuesto criterios para reconocer las etapas preclínicas (o presintomáticas) de la enfermedad con el uso de biomarcadores moleculares y de estudios de neuroimagen [5,6].

5.2 Estudios de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer

En los últimos años ha habido avances importantes en la comprensión de la patogénesis de la EA, así como de los métodos para diagnosticarla que han ofrecido la oportunidad

de un tratamiento en etapas más tempranas para mejorar la calidad de vida de los pacientes [10,12,13].

La imagen por resonancia magnética (IRM) del cerebro y la tomografía por emisión de positrones (PET, por las siglas en inglés de *Positron Emission Tomography*) con fluorodesoxiglucosa pueden facilitar un diagnóstico preciso de la EA en su etapa inicial incluso con un deterioro cognitivo leve [14–17]. Las imágenes del cerebro se emplean fundamentalmente para identificar anomalías visibles vinculadas con otras patologías similares a la EA como accidentes cerebrovasculares, traumatismos o tumores, que pueden provocar también cambios cognitivos [18]. Los avances en los nuevos recursos del diagnóstico por imágenes permiten a los médicos detectar estos cambios cerebrales específicos presentes en la EA dando tiempo suficiente para implementar estrategias de prevención [19].

Es importante considerar síntomas de deterioro cognitivo que pueden desembocar en una franca demencia y es aquí donde se deben aplicar los criterios para identificar la severidad y el tipo de demencia que se trata. Estos criterios clínicos deben complementarse con los resultados de las pruebas de diagnóstico de neuroimagen especializado, además del análisis bioquímico y molecular de la presencia del β A y de la proteína tau. [18,20]. Las evaluaciones longitudinales muestran correlaciones entre los niveles plasmáticos altos de tau y el deterioro cognitivo a futuro, aumento de las tasas de atrofia (medido por IRM) y el hipometabolismo de la glucosa medido por PET (18F-FDG-PET) [15,16]. Por otro lado, la determinación de tau mediante PET permite que se puedan analizar a individuos de cualquier población, independientemente de la combinación de

los biomarcadores moleculares encontrados, como el genotipo de la apolipoproteína E (APOE) que está asociado con cambios estructurales en el cerebro [20,21].

5.3 Aspectos histopatológicos de la enfermedad de Alzheimer

Se ha tratado de explicar los mecanismos que desencadenan la EA a través de múltiples hipótesis etiológicas y patogénicas. Estas incluyen factores genéticos, estrés oxidativo, disfunción en la homeostasis del calcio, del ciclo celular, la señalización glutamatérgica y la desregulación vascular [22]. Todos estos factores se asocian de manera importante con la progresión de la enfermedad, el deterioro cognitivo leve y el mismo envejecimiento; lo que explica que la EA es de naturaleza compleja y multifactorial. Entre las principales características de la EA están las disfunciones en la neurotransmisión colinérgica, el depósito extracelular del β A y las NFT, la formación de neuritas distróficas y la angiopatía amiloide [5,23]. El gran cambio en el paradigma de esta enfermedad ha resultado del hallazgo del depósito de placas amiloides y la degeneración neurofibrilar; el daño comienza frecuentemente en el hipocampo y la corteza entorrinal, áreas que controlan la memoria, pero este proceso inicia entre 10 y 20 años antes de la aparición de los síntomas típicos como la pérdida de memoria clínicamente diagnosticada. La pérdida de neuronas se disemina a otras regiones del cerebro y en las últimas etapas de la enfermedad se observa una reducción significativa del volumen del cerebro [24,25].

Las placas amiloides son lesiones extracelulares compuestas β A, un fragmento residual de 42 aminoácidos (β A42), producto de la degradación de la proteína precursora del β -amiloide o PPA que forma oligómeros que se agregan. Los β A42 forman depósitos más

grandes denominados placas amiloides, las cuales también incluyen otros desechos celulares. La agregación de los fragmentos β A42 parece tener un efecto tóxico en las neuronas y alteran la comunicación entre las células [21]. Las NFT son lesiones intracelulares ocasionadas por la hiperfosforilación de la proteína tau. Esta proteína está asociada a los microtúbulos axonales del cerebro promoviendo su ensamblaje y estabilización [26]. Los microtúbulos del citoesqueleto forman una red funcional y participan en muchas actividades celulares como la división celular, la motilidad, la morfogénesis y el tráfico intracelular tanto de macromoléculas como de orgánulos [27].

La toxicidad de las placas amiloides y las NFT causa finalmente la degeneración y muerte de las neuronas. Los cambios en la escisión de la proteína PPA y la producción del fragmento β A junto con la agregación de la proteína tau hiperfosforilada se fusionan para producir una reducción y pérdida en la fuerza sináptica y el proceso de neurodegeneración que acompaña a la EA [6,7,23].

La liberación del β A se da por dos vías, una amiloidogénica y otra no amiloidogénica como se muestra en la figura 5.1 [24,25].

5.4. Hipótesis de la cascada amiloide

La hipótesis amiloide de la EA se centra en el procesamiento anormal de PPA, lo que conduce a la producción del péptido β A. La PPA es cortada por las enzimas β y γ secretasas, por lo que las mutaciones en los genes que codifican para estas proteínas pueden conducir a la producción anormal de β A42, conocida como vía amiloidogénica.

Este β A42 forma oligómeros que se agregan y puede desencadenar una cascada de eventos que conduce al daño sináptico y a la pérdida de neuronas [28].

Alternativamente, la PPA puede seguir una vía no amiloidogénica, donde el β A soluble no agregado se libera por α y γ -secretasas, previniendo así la producción y acumulación de péptidos de mayor tamaño (β A38 a 43 aminoácidos). Se ha demostrado que estos dos caminos son generalmente equilibrados, pero la producción excesiva de β A lleva a la oligomerización y a la formación extracelular de las placas amiloides [29] como se muestra en la figura 5.1.

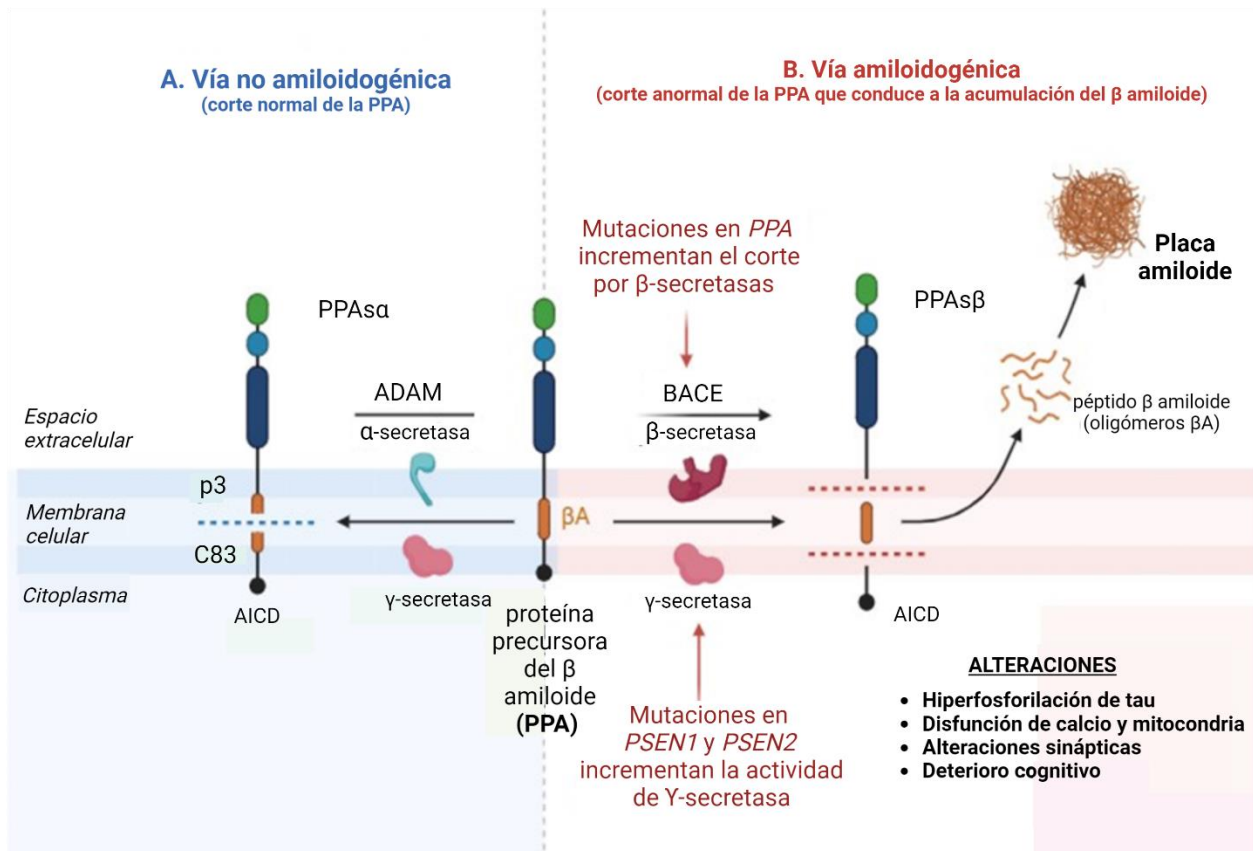


Figura 5.1. Procesamiento proteolítico de la proteína precursora del amiloide (PPA)

por dos vías. (A) Vía no amiloidogénica: la PPA es cortada por α -secretasas que pertenecen a la familia ADAM (desintegrinas y metaloproteasas) dentro del dominio β A. Esto da como resultado la liberación de PPA α soluble (PPA α) al espacio extracelular y la formación del fragmento C83 (C-terminal de 83 aminoácidos) unido a la membrana. El C83 es cortado por el complejo γ -secretasa generando al péptido extracelular p3 no tóxico y al fragmento C-terminal del dominio intracelular de la PPA (AICD); estos pequeños fragmentos son eliminados por las neuronas. **(B) Vía amiloidogénica:** la PPA es cortada por la enzima 1 de escisión de la PPA del sitio β de la β -secretasa (BACE1), lo que libera un fragmento soluble unido a la membrana (PPA β) y al fragmento C99, que a su vez es procesado por el complejo de γ -secretasa liberando a los péptidos del β amiloide (β A) y a AICD. La información mostrada está tomada [13,29–31]. Creado con BioRender.com.

5.4.1 Hipótesis modificada de la cascada amiloide

La hipótesis amiloide de la EA se centra en el procesamiento anormal de PPA por dos vías y se ha demostrado que estos dos caminos son generalmente equilibrados, pero la producción excesiva de β A lleva a la oligomerización y a la formación extracelular de las placas amiloides. Por otra parte, la agregación intraneuronal progresiva de A β 42 interrumpe la citoarquitectura normal de las neuritas [25].

Las mutaciones en PPA conducen a un procesamiento amiloidogénico preferencial y las mutaciones en presenilina 1 y 2 juegan un papel determinante en el corte proteolítico de

la PPA. Además, se incluye a los pacientes con síndrome de Down por trisomía del cromosoma 21, donde se ubica el gen de la PPA, lo que los hace portadores de una copia extra del gen PPA, dando como resultado una mayor producción del β A y que estos pacientes, al rebasar los 40 años, desarrollen EA de inicio temprano [29,31].

BACE1 es una proteasa aspártica de tipo 1 anclada a la membrana; posee dos sitios activos de proteasa aspártica por lo que las mutaciones en el complejo de la γ -secretasa se correlacionan positivamente con la progresión de la EA al promover la agregación y el depósito de β A. Por otro lado, los niveles elevados de BACE1 también se encuentran en otras condiciones tales como el estrés oxidativo, la hipoxia, la isquemia, la apoptosis y la lesión cerebral traumática [32].

Los agregados oligoméricos son pequeños ensamblajes globulares que forman las protofibrillas, estructuras solubles en forma de fibrillas, más delgadas y cortas; y los agregados fibrilares que son más estables, insolubles y altamente estructurados. El proceso de agregación depende en gran medida de la concentración de β A; se ha demostrado *in vivo* que se alcanza una alta concentración en compartimentos intracelulares o mediante la unión a proteínas o lípidos [14,32]. Se ha observado que β A42 se nuclea más fácilmente que β A40 [19,24], por lo que pequeños cambios en la relación β A42/40 inducen a la patología de EA [33].

La fibrilación de β A se realiza en dos fases: un paso de nucleación limitante de la velocidad en que se forma una "semilla" que inducirá a una mayor agregación, seguido de una fase de extensión [34]. Por lo que el crecimiento de fibrillas *in vitro* se produce mediante la adición de monómeros a los extremos de las fibrillas; es por lo anterior que es posible un consumo y transporte del β A extracelular para adicionarse a otras células

neuronales y alcanzar altas concentraciones para formar fibras maduras que posteriormente formarán las placas amiloides como se muestra en la figura 5.2 [33,35].

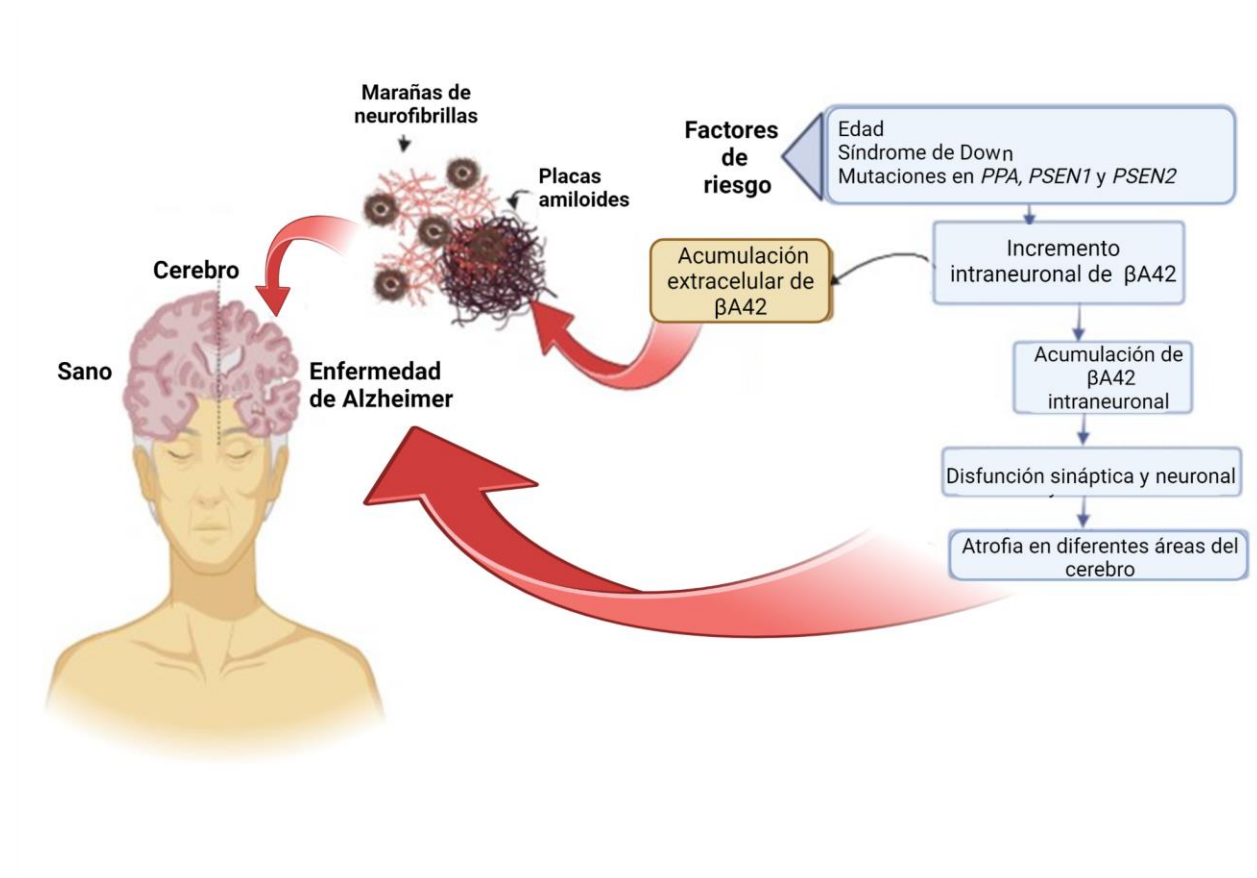


Figura 5.2 Hipótesis modificada de la cascada amiloide basada en el papel intraneuronal del β A42. El envejecimiento, el síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21) y las variantes patológicas en los genes *PPA*, *PSEN1* (*PS1*) y *PSEN2* (*PS2*) aumentan y acumulan los niveles intraneuronales de β A42 lo que conduce a disfunción sináptica y neuronal que resulta en atrofia en diferentes áreas del cerebro y en enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, el aumento y el depósito de β A42 forma las placas amiloides que junto con las marañas de neurofibrillas conllevan a la neurodegeneración. La información mostrada está tomada de [30]. Creado con BioRender.com

Recientemente, el papel del β A intracelular ha llamado la atención y se considera actualmente como un evento temprano en la patogénesis de la EA, incluso antes de que se lleve a cabo el depósito del β A extracelular. La toxicidad de β A extracelular *in vitro* proporciona una fuerte evidencia de que β A ejerce su acción tóxica desde el exterior de la célula. El depósito intraneuronal de β A en el hipocampo se describió en ratones transgénicos que expresaban PPA [36] con la mutación sueca (K670_M671delinsNL). Esta acumulación se ha asociado con inflamación y con alteración en la morfología sináptica que preexisten al depósito de placa de amiloide extracelular [16,28].

La producción del β A intracelular se ha observado en una variedad de compartimentos subcelulares, incluido el retículo endoplásmico, el trans-Golgi y los lisosomas [24,30]. Esto pone de manifiesto cambios patológicos tempranos, posiblemente inducidos por tráfico incorrecto de PPA/ β A intraneuronal o acumulación de β A intraneuronal [31,36]. El β A finalmente debe ser secretado al espacio extracelular para depositarse y formar las placas amiloides extracelulares en los cerebros de pacientes con EA [37]. LaFerla y cols. fueron los primeros en describir la presencia de β A intracelular en las neuronas del cerebro con EA, pero aún no se sabe si esta agregación intracelular es previa a su toxicidad [38].

5.5 Bases genéticas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer

El estudio de los mecanismos que subyacen a los eventos patogénicos de la EA ha permitido el conocimiento de las bases genéticas y moleculares implicadas en el desarrollo de las formas familiares y esporádicas [5,13].

La mayoría de los casos, más del 90%, son esporádicos con una presentación tardía (>65 años), mientras que un bajo porcentaje de casos de la EA presentan un patrón de herencia autosómica dominante de inicio temprano (<65 años), lo que implica que tanto hombres como mujeres van a estar afectados y el riesgo para cada hijo será del 50% [6,13].

En general, los casos familiares de EA están relacionados con mutaciones en los genes *PPA* (16%), *PS1* (30%-70%) y *PS2* (menos del 5%) [10,38–40]. El avance en las técnicas moleculares, sobre todo los estudios recientes de asociación de todo el genoma o GWAS (por sus siglas en inglés, *Genome-Wide Association Study*), y la secuenciación de nueva generación o NGS (por las siglas en inglés de *Next-Generation Sequencing*), han permitido la identificación de nuevas variantes patogénicas de riesgo para desarrollar EA en más de 20 *loci* como: *CR1*, *BIN1*, *INPP5D*, *MEF2C*, *TREM2*, *CD2AP*, *HLADRB1/HLADRB5*, *EPHA1*, *NME8*, *ZCWPW1*, *CLU*, *PTK2B*, *PICALM*, *SORL1*, *CELF1*, *MS4A4/MS4A6E*, *SLC24A4/RIN3*, *FERMT2*, *CD33*, *ABCA7*, *CASS4*. Además, se han identificado también variantes raras en los genes *APP*, *TREM2* y *PLD3* [10,41,42], que pueden emplearse para un diagnóstico precoz de la enfermedad.

En los últimos años, se han dilucidado una gran cantidad de factores de riesgo modificables y no modificables que se han relacionado con la respuesta inflamatoria, el metabolismo de los lípidos, la homeostasis y la endocitosis. Estos nuevos genes

requieren ser confirmados en diferentes poblaciones, ya que se han encontrado resultados contradictorios dependiendo de la población de estudio [39,40].

APOE es una lipoproteína involucrada en el transporte de colesterol y otros lípidos en el sistema nervioso central (SNC), que presenta tres alelos diferentes: APOE 2,3 y 4 que codifican para las isoformas $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, respectivamente. El alelo $\epsilon 4$ está asociado a un mayor riesgo de EA con un inicio más temprano de la enfermedad y con una mayor carga de placas amiloides en el tejido cerebral. La estrecha relación entre los lípidos y la patología de la EA reafirma que el alelo $\epsilon 4$ es el factor de riesgo genético más importante para la EA de inicio tardío. Por el contrario, los portadores del alelo $\epsilon 2$ tienen un riesgo reducido de desarrollar EA [41]. Estas asociaciones podrían explicarse debido a que hay una mayor avidéz para la unión al péptido βA dependiendo de la isoforma de APOE ($\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$) la cual también influye en la eliminación y agregación del péptido.

Por otro lado, $\epsilon 4$ también se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares, y con deterioro y cambios cognitivos en el envejecimiento saludable. Definitivamente hay un efecto unísono y principal de $\epsilon 4$ sobre el aumento del depósito del βA , observándose que los individuos portadores de dos alelos de $\epsilon 4$ pueden iniciar de 8 a 10 años antes la enfermedad a diferencia de los que no presentan ninguna copia de este alelo. Este efecto gradual de $\epsilon 4$ se relaciona con la atrofia, el hipometabolismo y la producción del amiloide y es consistente con estudios de neuroimagen multimodales. Los estudios de neuroimagen también sugieren que los efectos de $\epsilon 4$ pueden estar mediados por procesos patológicos tanto dependientes como independientes del βA [21,41,42]. El número creciente de investigaciones sobre los factores de riesgo de la EA en etapas preclínicas está favoreciendo el desarrollo de programas de prevención de la EA que

retrasan la aparición de los síntomas y su progresión hacia la demencia [9]. En algunos años, estas investigaciones tendrán un gran impacto en la salud pública (prevención) y mejorarán la calidad de vida de los pacientes y sus familiares ante un diagnóstico temprano con mejores oportunidades terapéuticas [43,44].

5.6 Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer

Diversos estudios han asociado a la EA con el envejecimiento debido a que alrededor del 90% de los casos se presentan después de los 65 años [45–48] y su prevalencia se duplica cada 5 años aproximadamente después de esta edad [10,49]. Si bien es cierto que la interacción entre la EA y el envejecimiento no está del todo clara, se sabe que la edad avanzada es el principal factor de riesgo para desarrollarla.

De acuerdo con la literatura, existen subgrupos de la teoría estocástica y no estocástica del envejecimiento que podrían compartirse entre el envejecimiento normal y la EA, como podrían ser: teoría de mutaciones somáticas, teoría del error-catástrofe, teoría de la reparación del ADN, teoría de la rotura de enlaces químicos y teoría del estrés oxidativo. De acuerdo a la teoría no estocástica, el medio ambiente y la genética intervienen juntos sobre el envejecimiento con subgrupos como la teoría del envejecimiento celular o senescencia programada, la teoría de los telómeros, la teoría de la mutagénesis intrínseca, la teoría neuroendocrina y la teoría inmunológica. Además de los problemas biomoleculares, datos recientes indican que la EA está relacionada con modificaciones epigenéticas causadas por la metilación del ADN [49].

5.7 Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

Muchas líneas de evidencia sugieren que las mitocondrias tienen un papel central en las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el envejecimiento. Las mitocondrias son reguladores críticos de la muerte celular, una característica clave de la neurodegeneración. Las mutaciones en el ADN mitocondrial y el estrés oxidativo contribuyen al envejecimiento, que es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades neurodegenerativas [50].

Las mitocondrias son la principal fuente de estrés oxidativo porque la inevitable fuga de electrones durante la transferencia de electrones conduce a la producción constante de anión superóxido que, a pesar de la presencia de un sistema antioxidante mitocondrial/celular eficiente, es responsable del 90% de las especies reactivas de oxígeno (ROS, por las siglas en inglés de *reactive oxygen-species*) endógenas. Se ha sugerido que las mitocondrias disfuncionales son productores menos eficientes de ATP, pero productores más eficientes de ROS; lo que podría representar una fuente importante de desequilibrio oxidativo observado en la EA. De hecho, la disfunción mitocondrial es una característica prominente y temprana de la EA, y se ha informado que casi todos los aspectos de la función mitocondrial están alterados en la EA (figura 5.3) [51].

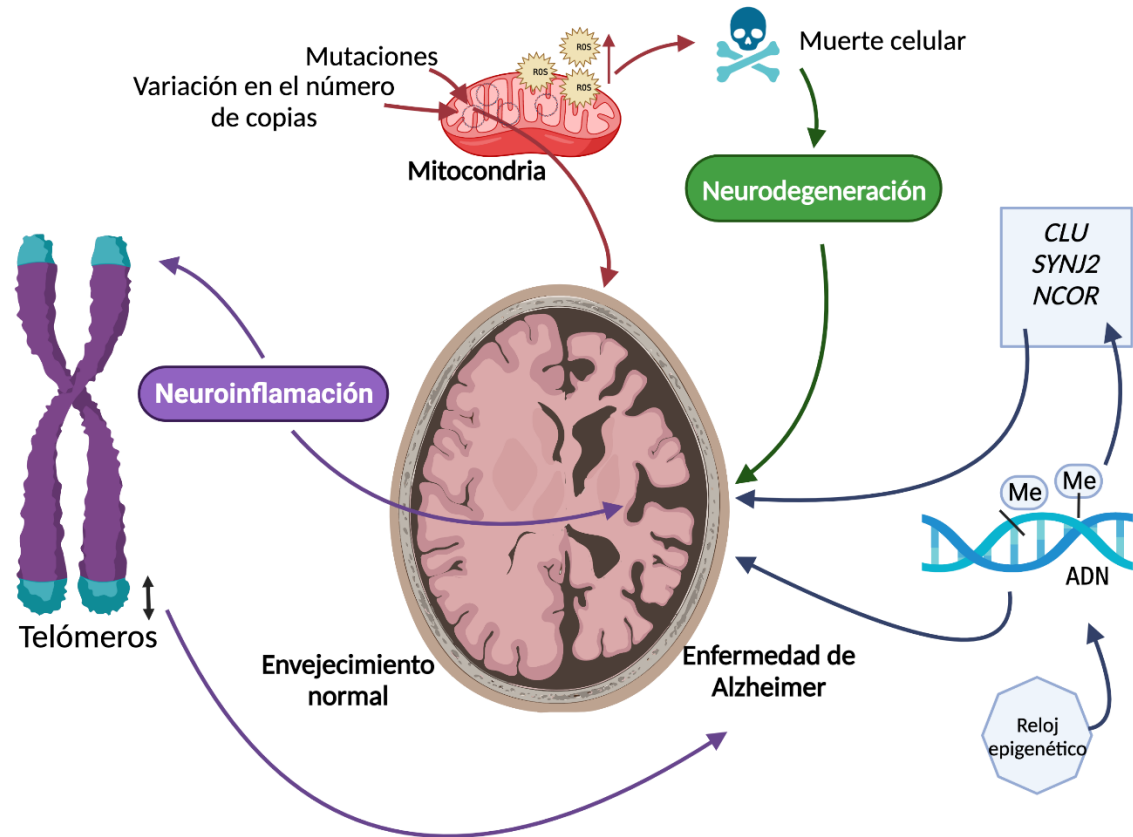


Figura 5.3. Representación gráfica de los tres principales marcadores de envejecimiento en la enfermedad de Alzheimer. El acortamiento de la longitud telomérica juega un papel importante en la patogénesis de la EA mediante la neuroinflamación. Por otro lado, este proceso acelera la erosión de los telómeros. La metilación de genes específicos, la aceleración de la edad epigenética (reloj epigenético) y la disfunción mitocondrial pueden favorecer el desarrollo de la EA. El daño mitocondrial, causado por variación en el número de copias del ADN mitocondrial o por mutaciones en este genoma, puede contribuir a la generación de ROS y, por consiguiente a la muerte celular característica de la neurodegeneración en la EA. **Abreviaturas:** ADN: Ácido desoxirribonucleico. ROS: especies reactivas de oxígeno. Me: grupo metilo. Creado con BioRender.com.

Por otro lado, existen reportes que asocian el número de copias del ADN mitocondrial (CN-ADNmt) con el desarrollo de la EA, la edad de inicio o la severidad de los síntomas, sin embargo, estos datos siguen siendo controversiales tomando en cuenta que diversos estudios han encontrado disminución en el CN-ADNmt, pero otros no han encontrado diferencias entre pacientes con EA y sujetos sanos. (tabla 5.1).

Tabla 5.1. Estudios sobre variación en el número de copias ADN mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer.

País	Tejido	Resultado	Referencia
EUA	Corteza frontal	Disminución	[52]
EUA	Corteza frontal	Disminución	[53]
España	LCFR	Disminución	[54]
EUA	Hipocampo	Disminución	[55]
España e Italia	Leucocitos	Disminución	[56]
Inglaterra	Leucocitos	Sin diferencias	[57]
RU	Cer/corteza cerebral y otras regiones del cerebro	Disminución	[58]
China	Leucocitos	Disminución	[59]

Brasil	Corteza temporal	Disminución	[60]
--------	------------------	-------------	------

Cer= cerebelo; LCFR= Líquido ceforraquídeo; EUA= Estados Unidos de América; RU= Reino Unido.

5.8 Longitud telomérica

Aunque se desconoce si el acortamiento en la longitud telomérica (LT) es causa o consecuencia de la EA, se ha observado que está relacionada con la progresión del padecimiento [61]. De acuerdo con la literatura, la relación de la LT con la EA es controversial, ya que existen estudios que han encontrado que hay un acortamiento telomérico en los pacientes con EA [62–73]. No obstante, un estudio realizado en Australia, en pacientes con EA, reveló acortamiento y elongación de la LT en leucocitos o en hipocampo, respectivamente [74], lo cual, podría indicar que tanto el acortamiento como alargamiento de la LT está relacionado con la EA. Por otro lado, varias investigaciones realizadas no han identificado diferencias en la LT entre pacientes con EA y controles [75–80]. Recientemente, se informó que la asociación de la LT con la EA adopta un comportamiento en forma de “U”, donde tanto el acortamiento como la elongación de los telómeros se relacionaron con un mayor riesgo para el desarrollo de demencia, particularmente del tipo EA [81]. Además, se ha sugerido que la LT también puede depender del genotipo de la apolipoproteína E (APOE), el principal factor de riesgo genético de la EA, pues algunos estudios han observado asociación entre la LT y el genotipo *APOE-ε4* [62,67]. Sin embargo, otros trabajos no han replicado esta asociación [67,73,74] por lo que hacen falta estudios longitudinales que sean concluyentes al respecto.

A la par, se conoce que la neuroinflamación participa en la neurodegeneración y acelera la erosión de los telómeros, ambos procesos relacionados con la EA, siendo así de interés para múltiples investigaciones (figura 5.3). Por ejemplo, Tedone y cols. analizaron la LT y la producción de interleucina 10 (IL-10) (basal y con estímulo por lipopolisacáridos y beta-amiloide) por sus efectos antiinflamatorios en pacientes con EA de inicio tardío, y no encontraron diferencias entre casos y controles. No obstante, al clasificar a los pacientes por evolución de la enfermedad (lenta o rápida) hallaron que la LT estaba asociada con la velocidad del deterioro cognitivo, y propusieron a la LT como un marcador predictivo de velocidad de progresión de EA [69]. Además, los resultados de un estudio sugieren que los niveles de IL proinflamatorias podrían funcionar como biomarcador para determinar la progresión de la EA ya que observaron que la reducción de la LT estuvo correlacionada con el aumento de los niveles de IL-1 β , lo que indica que los procesos inflamatorios secundarios a la neuroinflamación podrían desencadenar la reducción de la LT y en este sentido, los cambios en los niveles plasmáticos de IL-1 β y la LT en leucocitos de sangre podrían indicar cambios en la etapa de la EA; pudiendo así tener un uso potencial como biomarcadores sanguíneos para monitorear el inicio de la enfermedad y la progresión de EA [82]. Sin embargo, estos hallazgos deberían confirmarse en muestras más grandes y con sujetos de otras poblaciones.

También se sabe que la LT es regulada por la metilación del ADN y ésta, a su vez, es influenciada por los niveles de folatos; en este contexto, para mantener la integridad del ADN y modular la LT es crucial el metabolismo de los folatos y la homocisteína. Un estudio evaluó la asociación entre la LT y el riesgo de deterioro cognitivo leve vs. EA y exploró la participación de los folatos y la homocisteína en esta relación. Los resultados

evidenciaron una LT menor en individuos con deterioro cognitivo leve y en pacientes con EA vs. controles sanos, mientras que los niveles de folatos y homocisteína se asociaron positiva y negativamente, respectivamente, con la LT [64]. Al igual que con otros marcadores de envejecimiento, la información existente es un tanto controversial, ya que existen estudios en los que se ha logrado encontrar relación entre la EA y la LT, sin embargo, en algunos se observa aumento, en otros, disminución y finalmente en algunos más no se encontró relación (tabla 5.2).

Tabla 5.2. Estudios sobre longitud telomérica en la enfermedad de Alzheimer.

País	Tejido	Resultado	Referencia
EUA	NH	Acortamiento	[7]
Australia	Leucocitos/EB	Acortamiento	[74]
	Hipocampo	Alargamiento	
EUA	Cer/Leucocitos	Sin diferencias	[78]
Suiza	Linfocitos	Sin diferencias	[75]
Japón	Leucocitos	Sin diferencias	[67]
Austria	Monocitos	Acortamiento	[68]
EUA	Leucocitos	Acortamiento	[72]
Suecia	Leucocitos	Sin diferencias	[79]
China	Leucocitos	Sin diferencias	[76]

Envejecimiento y Salud Mental

Canadá	EB	Acortamiento	[71]
Italia/ Francia	Leucocitos	Acortamiento asociado con progresión lenta	[69]
India	Leucocitos	Acortamiento	[70]
China	Leucocitos	Acortamiento	[62]
Italia	Leucocitos	Acortamiento	[63]
Austria	Leucocitos	Sin diferencias	[77]
China	Leucocitos	Acortamiento asociado con DCL	[64]
China	Leucocitos	Acortamiento	[66]
EUA	Leucocitos	Acortamiento	[83]
EUA	LCFR	Sin diferencias	[80]
Holanda	Leucocitos	Comportamiento en U**	[81]
Dinamarca	Leucocitos	Acortamiento	[65]

Cer= cerebelo; LCFR= Líquido cefalorraquídeo; EB= Epitelio bucal; NH= Neuronas del hipocampo; EB= Epitelio bucal; DCL= deterioro cognitivo leve; EUA= Estados Unidos de América; **Acortamiento y alargamiento muestran riesgo para enfermedad de Alzheimer (EA).

5.9 Metilación de DNA

Inicialmente las investigaciones se centraron en detectar cambios de metilación del ADN (mADN) en tejido cerebral de pacientes con EA. Un reporte analizó la relación entre el envejecimiento acelerado, estimado mediante reloj epigenético, con diversos factores ambientales y genéticos de riesgo en pacientes con EA. Los resultados mostraron asociación con el nivel socioeconómico, hipertensión, tabaquismo, índice de masa corporal y niveles de colesterol; y no con los factores de riesgo genético [84]. Adicionalmente, en otro estudio se relaciona la edad epigenética con el deterioro cognitivo en pacientes con EA [85].

Los relojes epigenéticos se basan en los cambios que se dan en la mADN con el paso del tiempo y para ello se han creado relojes epigenéticos como el de Horvath [86], Hannum [87] y PhenoAge [88]. En cuanto a la EA, en un estudio realizado en 2015 se correlacionó la aceleración de la edad epigenética con signos neuropatológicos, como placas difusas, placas neuríticas y carga amiloide. Además, se asoció con deterioro cognitivo global, memoria episódica y memoria de trabajo [85].

Por otro lado, se ha estudiado la relación del reloj epigenético y los factores de riesgo genético y medioambientales para el desarrollo de la EA, y se han encontrado asociaciones significativas entre la aceleración de la edad y el índice de masa corporal, las proporciones de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, nivel socioeconómico, presión arterial alta y el hábito de fumar [84]. Aunque la información sobre edad epigenética y su relación con la EA aún es un tanto limitada, existen algunos estudios que han investigado dicha relación y se ha logrado observar que la edad

epigenética puede estar acelerada en pacientes con EA o relacionada con los principales factores de riesgo de dicha enfermedad (tabla 5.3).

Tabla 5.3. Estudios sobre edad epigenética en la enfermedad de Alzheimer.

País	Tejido	Resultado	Referencia
EUA	CPD	Acelerada	[85]
Escocia	Leucocitos	Asociación con factores de riesgo de EA	[84]

CPD= Corteza prefrontal dorsolateral; EUA= Estados Unidos de América.

Además, se han identificado numerosos genes con marcas de metilación específicas del tipo celular y se ha informado la dinámica de metilación diferencial en genes como *CLU*, *SYNJ2* y *NCOR* asociada con el envejecimiento, particularmente en neuronas o *RAI1*, *CXXC5* e *INPP5A* con marcas epigenéticas asociadas al envejecimiento en glía. De igual manera, se han encontrado asociaciones de las marcas de metilación específicas con la progresión del estadio de la EA por ejemplo en genes como *MCF2L*, *ANK1*, *MAP2*, *LRRC8B*, *STK32C* y *S100B* concretamente en neuronas (figura 5.3) [89].

5.10 Conclusiones

La EA es un trastorno neurodegenerativo que impone una gran carga en el mundo y a pesar de los avances en las ciencias ómicas, los mecanismos aún no se comprenden totalmente. Actualmente se ha puesto interés sobre el papel de la epigenética en el mecanismo de la EA, el cual se centra en la metilación del ADN, la remodelación de la cromatina, las modificaciones de histonas y la regulación del ARN no codificante; lo cual abre nuevas expectativas para entender aún más los mecanismos del proceso neurodegenerativo y la larga evolución de la EA, así como la generación de nuevos tratamientos que pueden ayudar a los pacientes con EA a maximizar la función y mantener su independencia por mayor tiempo [66,70].

Bibliografía

1. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231-55.
2. Jones AW, Richardson JS. Alzheimer's disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Neurosci.* 1990;50(3-4):147-68.
3. Savelieff MG, Lee S, Liu Y, Lim MH. Untangling amyloid- β , tau, and metals in Alzheimer's disease. *ACS Chem Biol.* 2013;8(5):856-65.

4. Drechsel DN, Hyman AA, Cobb MH, Kirschner MW. Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein tau. *Mol Biol Cell.* 1992;3(10):1141-54.
5. Ferrari C, Sorbi S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiol Rev.* 2021;101(3):1047-81.
6. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Mol Basel Switz.* 2020;25(24):5789.
7. Giau VV, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4757.
8. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 2012;65:329-52.
9. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):71.
10. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):59-70.
11. Andronie-Cioara FL, Ardelean AI, Nistor-Cseppento CD, Jurcau A, Jurcau MC, Pascalau N, et al. Molecular Mechanisms of Neuroinflammation in Aging and Alzheimer's Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1869.

12. Skaper SD. Alzheimer's disease and amyloid: culprit or coincidence? *Int Rev Neurobiol.* 2012;102:277-316.
13. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides.* 2015;52:1-18.
14. Niedowicz DM, Nelson PT, Murphy MP. Alzheimer's disease: pathological mechanisms and recent insights. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9(4):674-84.
15. Vogel JW, Mattsson N, Iturria-Medina Y, Strandberg OT, Schöll M, Dansereau C, et al. Data-driven approaches for tau-PET imaging biomarkers in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(2):638-51.
16. Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Weiner MW, et al. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* 2009;132(Pt 8):2048-57.
17. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(2):67-77.
18. Honjo K, Black SE, Verhoeff NPLG. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β -amyloid cascade. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2012;39(6):712-28.
19. Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, et al. Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: Recent highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2019;15(1):106-52.

20. Low A, Ng KP, Chander RJ, Wong B, Kandiah N. Association of Asymmetrical White Matter Hyperintensities and Apolipoprotein E4 on Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;70(3):953-64.
21. Cherbuin N, Leach LS, Christensen H, Anstey KJ. Neuroimaging and APOE genotype: a systematic qualitative review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(5):348-62.
22. Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Ann Neurosci*. 2017;24(1):46-54.
23. Han J, Du Z, Lim MH. Mechanistic Insight into the Design of Chemical Tools to Control Multiple Pathogenic Features in Alzheimer's Disease. *Acc Chem Res*. 2021;54(20):3930-40.
24. Volloch V, Olsen B, Rits S. Alzheimer's Disease is Driven by Intraneuronally Retained Beta-Amyloid Produced in the AD-Specific, β APP-Independent Pathway: Current Perspective and Experimental Models for Tomorrow. *Ann Integr Mol Med*. 2020;2(1):90-114.
25. Capetillo-Zarate E, Gracia L, Tampellini D, Gouras GK. Intraneuronal A β accumulation, amyloid plaques, and synapse pathology in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2012;10(1-4):56-9.
26. Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2021;69:131-8.

27. Mitchison T, Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature*. 1984;312(5991):237-42.
28. Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β -amyloid in Alzheimer's disease. *Pathol Int*. 2017;67(4):185-93.
29. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The Amyloid- β Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;64(s1):S567-610.
30. Wirths O, Multhaup G, Bayer TA. A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide--the first step of a fatal cascade. *J Neurochem*. 2004;91(3):513-20.
31. Gyure KA, Durham R, Stewart WF, Smialek JE, Troncoso JC. Intraneuronal abeta-amyloid precedes development of amyloid plaques in Down syndrome. *Arch Pathol Lab Med*.;125(4):489-92.
32. Grimm MOW, Mett J, Grimm HS, Hartmann T. APP Function and Lipids: A Bidirectional Link. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:63.
33. Hoozemans JJM, Chafekar SM, Baas F, Eikelenboom P, Scheper W. Always around, never the same: pathways of amyloid beta induced neurodegeneration throughout the pathogenic cascade of Alzheimer's disease. *Curr Med Chem*. 2006;13(22):2599-605.
34. Cohen SIA, Linse S, Luheshi LM, Hellstrand E, White DA, Rajah L, et al. Proliferation of amyloid- β 42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(24):9758-63.

35. Vijayan D, Chandra R. Amyloid Beta Hypothesis in Alzheimer's Disease: Major Culprits and Recent Therapeutic Strategies. *Curr Drug Targets*. 2020;21(2):148-66.
36. Shie FS, LeBoeuf RC, Jin LW. Early intraneuronal A β deposition in the hippocampus of APP transgenic mice. *Neuroreport*. 2003;14(1):123-9.
37. Gouras GK, Olsson TT, Hansson O. β -Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2015;12(1):3-11.
38. LaFerla FM, Tinkle BT, Bieberich CJ, Haudenschield CC, Jay G. The Alzheimer's A β peptide induces neurodegeneration and apoptotic cell death in transgenic mice. *Nat Genet*. 1995;9(1):21-30.
39. Simunkova M, Alwasel SH, Alhazza IM, Jomova K, Kollar V, Rusko M, et al. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Arch Toxicol*. 2019;93(9):2491-513.
40. Zhao J, Nussinov R, Ma B. Mechanisms of recognition of amyloid- β (A β) monomer, oligomer, and fibril by homologous antibodies. *J Biol Chem*. 2017;292(44):18325-43.
41. Loch RA, Wang H, Perálvarez-Marín A, Berger P, Nielsen H, Chroni A, et al. Cross interactions between Apolipoprotein E and amyloid proteins in neurodegenerative diseases. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023;21:1189-204.
42. Wisniewski T, Drummond E. APOE-amyloid interaction: Therapeutic targets. *Neurobiol Dis*. 2020;138:104784.

43. Derby CA. Trends in the public health significance, definitions of disease, and implications for prevention of Alzheimer's disease. *Curr Epidemiol Rep.* 2020;7(2):68-76.
44. Freudenberg-Hua Y, Li W, Davies P. The Role of Genetics in Advancing Precision Medicine for Alzheimer's Disease-A Narrative Review. *Front Med.* 2018;5:108.
45. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 1994;344(8925):769-72.
46. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol.* 2014;117:20-40.
47. Lindemer ER, Greve DN, Fischl BR, Augustinack JC, Salat DH. Regional staging of white matter signal abnormalities in aging and Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin.* 2017;14:156-65.
48. Tarantini S, Tran CHT, Gordon GR, Ungvari Z, Csiszar A. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol.* 2017;94:52-8.
49. Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. *BioMed Res Int.* 2019;2019:9171424.

50. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 19 de octubre de 2006;443(7113):787-95.
51. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H gon, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(8):1240-7.
52. Coskun PE, Beal MF, Wallace DC. Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(29):10726-31.
53. Coskun PE, Wyrembak J, Derbereva O, Melkonian G, Doran E, Lott IT, et al. Systemic mitochondrial dysfunction and the etiology of Alzheimer's disease and down syndrome dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;20 Suppl 2:S293-310.
54. Podlesniy P, Figueiro-Silva J, Llado A, Antonell A, Sanchez-Valle R, Alcolea D, et al. Low cerebrospinal fluid concentration of mitochondrial DNA in preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2013;74(5):655-68.
55. Rice AC, Keeney PM, Algarzae NK, Ladd AC, Thomas RR, Bennett JP. Mitochondrial DNA copy numbers in pyramidal neurons are decreased and mitochondrial biogenesis transcriptome signaling is disrupted in Alzheimer's disease hippocampi. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;40(2):319-30.
56. Delbarba A, Abate G, Prandelli C, Marziano M, Buizza L, Arce Varas N, et al. Mitochondrial Alterations in Peripheral Mononuclear Blood Cells from Alzheimer's

- Disease and Mild Cognitive Impairment Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5923938.
57. Lunnon K, Keohane A, Pidsley R, Newhouse S, Riddoch-Contreras J, Thubron EB, et al. Mitochondrial genes are altered in blood early in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;53:36-47.
58. Wei W, Keogh MJ, Wilson I, Coxhead J, Ryan S, Rollinson S, et al. Mitochondrial DNA point mutations and relative copy number in 1363 disease and control human brains. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):13.
59. Lv X, Zhou D, Ge B, Chen H, Du Y, Liu S, et al. Association of Folate Metabolites and Mitochondrial Function in Peripheral Blood Cells in Alzheimer's Disease: A Matched Case-Control Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;70(4):1133-42.
60. Soltys DT, Pereira CPM, Rowies FT, Farfel JM, Grinberg LT, Suemoto CK, et al. Lower mitochondrial DNA content but not increased mutagenesis associates with decreased base excision repair activity in brains of AD subjects. *Neurobiol Aging*. 2019;73:161-70.
61. Panossian LA, Porter VR, Valenzuela HF, Zhu X, Reback E, Masterman D, et al. Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status. *Neurobiol Aging*. 2003;24(1):77-84.
62. Liu M, Huo YR, Wang J, Wang C, Liu S, Liu S, et al. Telomere Shortening in Alzheimer's Disease Patients. *Ann Clin Lab Sci*. 2016;46(3):260-5.

63. Scarabino D, Broggio E, Gambina G, Corbo RM. Leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol.* 2017;98:143-7.
64. Ma F, Lv X, Du Y, Chen H, Liu S, Zhao J, et al. Association of Leukocyte Telomere Length with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Role of Folate and Homocysteine. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019;48(1-2):56-67.
65. Scheller Madrid A, Rasmussen KL, Rode L, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Observational and genetic studies of short telomeres and Alzheimer's disease in 67,000 and 152,000 individuals: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(2):147-56.
66. Guo Y, Yu H. Leukocyte Telomere Length Shortening and Alzheimer's Disease Etiology. *J Alzheimers Dis JAD.* 2019;69(3):881-5.
67. Takata Y, Kikukawa M, Hanyu H, Koyama S, Shimizu S, Umahara T, et al. Association between ApoE phenotypes and telomere erosion in Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(4):330-5.
68. Hochstrasser T, Marksteiner J, Humpel C. Telomere length is age-dependent and reduced in monocytes of Alzheimer patients. *Exp Gerontol.* 2012;47(2):160-3.
69. Tedone E, Arosio B, Colombo F, Ferri E, Asselineau D, Piette F, et al. Leukocyte Telomere Length in Alzheimer's Disease Patients with a Different Rate of Progression. *J Alzheimers Dis JAD.* 2015;46(3):761-9.

70. Kota LN, Bharath S, Purushottam M, Moily NS, Sivakumar PT, Varghese M, et al. Reduced telomere length in neurodegenerative disorders may suggest shared biology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27(2):e92-96.
71. Mathur S, Glogowska A, McAvoy E, Righolt C, Rutherford J, Willing C, et al. Three-dimensional quantitative imaging of telomeres in buccal cells identifies mild, moderate, and severe Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;39(1):35-48.
72. Honig LS, Kang MS, Schupf N, Lee JH, Mayeux R. Association of shorter leukocyte telomere repeat length with dementia and mortality. *Arch Neurol*. 2012;69(10):1332-9.
73. Franco S, Blasco MA, Siedlak SL, Harris PLR, Moreira PI, Perry G, et al. Telomeres and telomerase in Alzheimer's disease: epiphenomena or a new focus for therapeutic strategy? *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2006;2(3):164-8.
74. Thomas P, O' Callaghan NJ, Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*. 2008;129(4):183-90.
75. Zekry D, Herrmann FR, Irminger-Finger I, Graf C, Genet C, Vitale AM, et al. Telomere length and ApoE polymorphism in mild cognitive impairment, degenerative and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):108-11.

76. Guan JZ, Guan WP, Maeda T, Makino N. Analysis of telomere length and subtelomeric methylation of circulating leukocytes in women with Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25(1):17-23.
77. Hinterberger M, Fischer P, Huber K, Krugluger W, Zehetmayer S. Leukocyte telomere length is linked to vascular risk factors not to Alzheimer's disease in the VITA study. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2017;124(7):809-19.
78. Lukens JN, Van Deerlin V, Clark CM, Xie SX, Johnson FB. Comparisons of telomere lengths in peripheral blood and cerebellum in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2009;5(6):463-9.
79. Movérare-Skrtic S, Johansson P, Mattsson N, Hansson O, Wallin A, Johansson JO, et al. Leukocyte telomere length (LTL) is reduced in stable mild cognitive impairment but low LTL is not associated with conversion to Alzheimer's disease: a pilot study. *Exp Gerontol.* 2012;47(2):179-82.
80. Mahoney ER, Dumitrescu L, Seto M, Nudelman KNH, Buckley RF, Gifford KA, et al. Telomere length associations with cognition depend on Alzheimer's disease biomarkers. *Alzheimers Dement N Y N.* 2019;5:883-90.
81. Fani L, Hilal S, Sedaghat S, Broer L, Licher S, Arp PP, et al. Telomere Length and the Risk of Alzheimer's Disease: The Rotterdam Study. *J Alzheimers Dis JAD.* 2020;73(2):707-14.
82. Scarabino D, Peconi M, Broggio E, Gambina G, Maggi E, Armeli F, et al. Relationship between proinflammatory cytokines (Il-1beta, Il-18) and leukocyte

- telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2020;136:110945.
83. Nudelman KNH, Lin J, Lane KA, Nho K, Kim S, Faber KM, et al. Telomere Shortening in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Cohort. *J Alzheimers Dis JAD.* 2019;71(1):33-43.
84. McCartney DL, Stevenson AJ, Walker RM, Gibson J, Morris SW, Campbell A, et al. Investigating the relationship between DNA methylation age acceleration and risk factors for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Amst Neth.* 2018;10:429-37.
85. Levine ME, Lu AT, Bennett DA, Horvath S. Epigenetic age of the pre-frontal cortex is associated with neuritic plaques, amyloid load, and Alzheimer's disease related cognitive functioning. *Aging.* 2015;7(12):1198-211.
86. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013;14(10):R115.
87. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell.* 2013;49(2):359-67.
88. Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging.* 2018;10(4):573-91.
89. Gasparoni G, Bultmann S, Lutsik P, Kraus TFJ, Sordon S, Vlcek J, et al. DNA methylation analysis on purified neurons and glia dissects age and Alzheimer's

disease-specific changes in the human cortex. *Epigenetics Chromatin*.
2018;11(1):41.

Capítulo 6

Envejecimiento y enfermedad de Parkinson

Alberto Ortega Vázquez, Marisol López López, Nancy Monroy Jaramillo, Blanca Estela Pérez Aldana

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurológica relacionada directamente con la edad. La cifra de personas con EP en todo el mundo aumentó 118% de 1990 a 2015, llegando a 6.2 millones en 2016 [1], y se estima que esta cifra se duplicará para el año 2040, convirtiendo a la EP en la enfermedad neurodegenerativa de más rápido crecimiento [2]. En México, la incidencia de la EP reportada para 2018 fue de 10.8 por cada 100,000 habitantes observándose un incremento exponencial en la incidencia después de los 60 años [3].

El envejecimiento es un proceso biológico complejo y multifactorial que se manifiesta como un declive gradual de las funciones fisiológicas normales a lo largo del tiempo. La edad es el mayor factor de riesgo para desarrollar EP, lo que sugiere que los mecanismos de envejecimiento contribuyen a la neurodegeneración observada en esta enfermedad. Se ha reportado que la EP ocupa el segundo lugar en frecuencia de las enfermedades neurodegenerativas afectando aproximadamente al 1-2% de la población mayor de 60 años [4]. Además del envejecimiento, la EP se ha asociado con factores de riesgo genéticos y con factores de riesgo ambientales como la exposición a pesticidas [5].

La edad de inicio de la EP entre los pacientes puede variar por décadas; casi el 25% de los individuos afectados son menores de 65 años y de un 5 a 10% es menor de 50 años. Un estudio reciente ha mostrado que a una edad de inicio mayor, los pacientes presentan una progresión más rápida de los síntomas motores y no motores [6,7]. Por otro lado, existe evidencia de que la edad avanzada también influye en la severidad de los síntomas y en la duración de la enfermedad, lo que sugiere que factores del proceso de envejecimiento más allá del propio proceso de la enfermedad hacen que la EP en los pacientes de edad más avanzada sea más grave [8].

6.1 Características de la enfermedad de Parkinson

Desde que fue descrita por primera vez en 1817, por el médico inglés James Parkinson, la EP ha sido una de las enfermedades más estudiadas hasta la fecha. La EP se caracteriza por síntomas motores como bradicinesia, hipocinesia, acinesia, hiponimia, hipofonía, babeo, problemas para tragar, micrografía, disminución de la longitud de la zancada al caminar, rigidez en las extremidades, inestabilidad postural y temblor en reposo [9]; así como por síntomas no motores que incluyen trastornos del sueño, depresión, deterioro de la memoria, falta de iniciativa, pasividad, psicosis y confusión. El dolor es el síntoma no motor más común en pacientes con EP y puede ocurrir incluso antes que los síntomas motores (10). En cuanto a los mecanismos patogénicos el deterioro del sistema ubiquitina-proteosoma (UPS), el aumento del estrés oxidativo, la desregulación del tráfico de proteínas y el daño mitocondrial son característicos de la EP [11,12].

Los rasgos fisiopatológicos característicos de la EP incluyen la pérdida de neuronas dopaminérgicas en áreas específicas de la *sustancia nigra* pars compacta (SNpc) y la disminución de los niveles de dopamina. El sello patológico más distintivo de la EP son los cuerpos de Lewy (LB), inclusiones intraneuronales que contienen principalmente agregados mal plegados de alfa sinucleína (α -SYN), y que también pueden contener varias proteínas neurofilamentosas, así como proteínas implicadas en la proteólisis como la ubiquitina [13].

La acumulación aberrante de α -SYN puede promover tanto la disfunción neuronal como la neuroinflamación al activar de manera anormal la microglía, las células inmunitarias del cerebro [14]. La presencia de agregados de α -SYN hace que la EP se clasifique en la categoría de sinucleopatías junto con la EP con demencia (PDD, por las siglas en inglés de *Parkinson's disease dementia*) y la demencia con cuerpos de Lewy (DLB, por las siglas en inglés de *Dementia with Lewy bodies*) [15]. Sin embargo, la presencia de los LB es controversial ya que algunos estudios sugieren que los LB son el mecanismo defensivo de la célula para evitar la acumulación de agregados de proteínas intracelulares, mientras que otros estudios sugieren que los LB tienen un papel patogénico en la EP [16,17].

La mayoría de los casos de EP son clasificados como idiopáticos ya que las causas son desconocidas y se consideran de origen multifactorial debido a que son resultado de la interacción compleja entre factores ambientales y factores genéticos. Sin embargo, aproximadamente 5-10% de los casos corresponden a formas monogénicas con herencia autosómica dominante o autosómica recesiva. La EP también es clasificada conforme a la edad de inicio en EP juvenil (≤ 21 años), EP de inicio temprano (≤ 45 años) y EP de inicio tardío (> 45 años) [18–20].

La etiología de la EP es heterogénea y compleja por lo que las causas de inicio y progresión del daño neurodegenerativo aún no están claras y no se dispone de un diagnóstico precoz ni de terapias eficaces que puedan detener la neurodegeneración [21,22].

6.2 Genética de la enfermedad de Parkinson

Uno de los mayores avances en la investigación de la EP en las dos últimas décadas ha sido una mejor comprensión de su genética. En las formas monogénicas se han identificado varios genes con herencia autosómica dominante (*SNCA*, *LRRK2*, y *VPS35*), y autosómica recesiva (*PRKN*, *PINK1*, y *DJ-1*); además de que en algunos casos el mismo gen puede estar implicado en la forma mendeliana y en la esporádica (como *SNCA* y *LRRK2*) [20]. Por otro lado, un meta-análisis de estudios de asociación del genoma completo a gran escala o GWAS (por las siglas en inglés de *genome-wide association study*) identificó 90 variantes genéticas en 78 regiones genómicas asociadas al riesgo para la EP [23].

Se han identificado variantes en los genes *SNCA*, *ATP13A2*, *GBA*, *FBX07*, *VPS35*, *PLA2G6*, *DNAJC6*, *SYNJ1*, *UCHL1*, *PRKN*, *LRRK2*, *PINK1* y *DJ-1* que causan EP familiar de inicio temprano al producir conformaciones proteicas anormales y alteración de la capacidad de la maquinaria celular para eliminar las proteínas mal plegadas [13]. Otros genes implicados con la EP son los relacionados con la disfunción en las vías de eliminación celular y la autofagia, las cuales regulan el control de calidad de las proteínas y la homeostasis celular en respuesta a necesidades energéticas y a los cambios

ambientales. La activación de la autofagia aumenta la vida útil de los organismos vivos y el deterioro está asociado con varios trastornos neurodegenerativos relacionados con el envejecimiento, como la EP. Estos trastornos se caracterizan por la acumulación de agregados de proteínas aberrantes o mal plegadas tóxicas para las neuronas, por lo tanto, el envejecimiento se asocia con una autofagia alterada.

6.3 Envejecimiento y enfermedad de Parkinson

Se ha propuesto que este padecimiento es resultado de una acción neurodegenerativa lenta del envejecimiento, que puede ser acelerada por el daño repetido a las neuronas dopaminérgicas acumulado durante la vida de una persona [24]. Al menos para las neuronas dopaminérgicas, la evidencia en primates no humanos apoya la visión de que el envejecimiento origina un estado vulnerable pre-parkinsoniano [25]. Además, en varios estudios transversales o longitudinales, los pacientes con EP de edad avanzada mostraron una progresión más rápida de los signos motores o la discapacidad, una menor capacidad de respuesta a la levodopa, deterioro más grave de la marcha y la postura, deterioro cognitivo más severo, y mayor riesgo de desarrollar demencia [19].

Varias características moleculares importantes del envejecimiento del cerebro se superponen con los mecanismos implicados en la neurodegeneración de la EP, incluido el daño oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y las variantes en genes implicados en la EP (figura 6.1). La acumulación de disfunción celular, relacionada con la edad, probablemente vuelve a las neuronas vulnerables a factores ambientales y

genéticos asociados con la EP que afectan los mismos procesos, lo que empeora la disfunción y promueve la patología de la α -SYN (26).

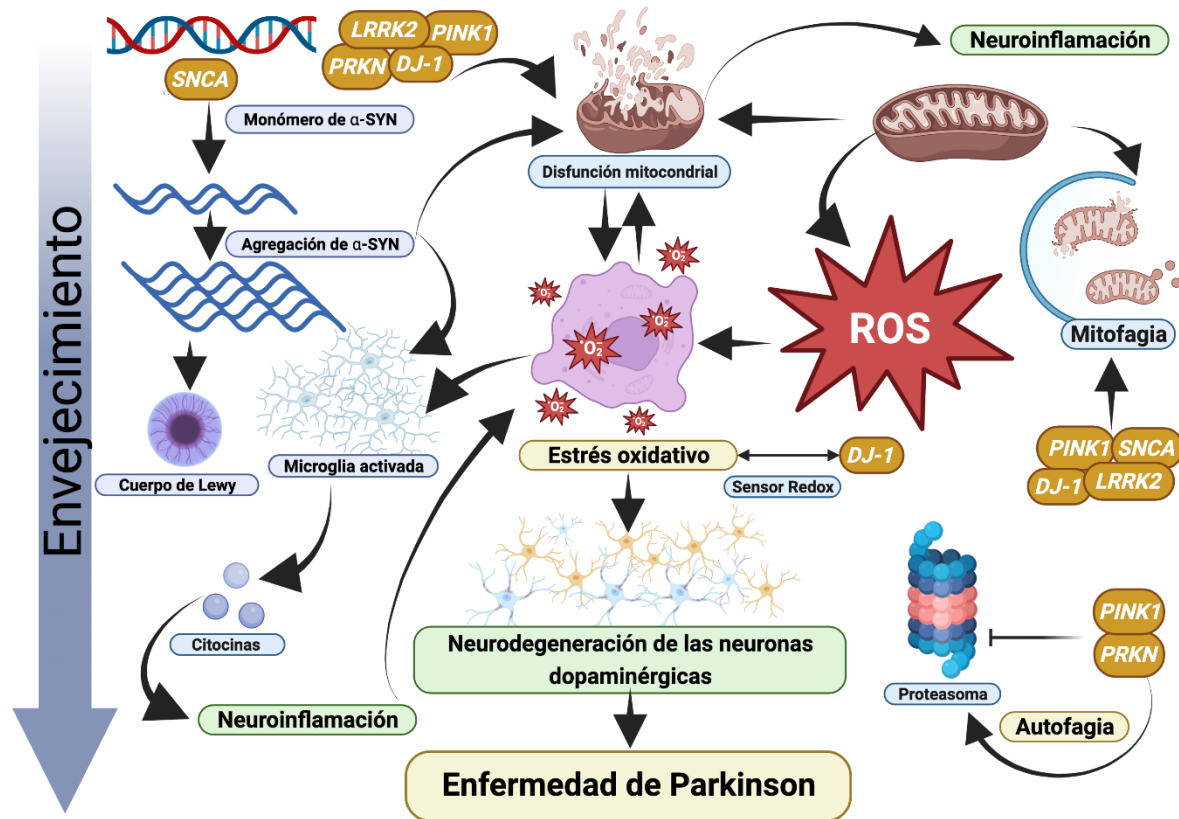


Figura 6.1. Envejecimiento y enfermedad de Parkinson. Descripción de los principales procesos de envejecimiento del cerebro que se han asociado con la patofisiología de la EP como: la disfunción mitocondrial, la agregación de α -SYN, el estrés oxidativo, y la neuroinflamación, entre otros, además de los genes que pueden intervenir en estos procesos. Creada con BioRender.com.

6.3.1 Estrés oxidativo y enfermedad de Parkinson

El trastorno del movimiento en la EP es resultado de la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la SNpc, y la evidencia señala al estrés oxidativo como un promotor clave de la compleja cascada degenerativa que subyace a la neurodegeneración dopaminérgica observada en todas las formas de la EP [27]. Las especies reactivas de oxígeno (ROS, por las siglas en inglés de *reactive oxygen species*) son producidas de manera endógena por varios procesos celulares, y desempeñan una función importante en el envejecimiento, así como en las enfermedades relacionadas con la edad [28]. En un estado fisiológico saludable/normal, el nivel de ROS celular se mantiene en un equilibrio dinámico estable, ya que es modulado por procesos celulares que producen ROS y otros que los eliminan [29]. El estrés oxidativo se produce por el desequilibrio entre la producción de ROS y de especies reactivas de nitrógeno (RNS, por las siglas en inglés de *reactive nitrogen species*) y los mecanismos de defensa antioxidantes, causando daño neuronal y jugando un papel muy importante en una cascada compleja y progresiva de neurodegeneración [5]. La teoría del estrés oxidativo del envejecimiento se basa en que la pérdida de funciones asociadas con la edad es resultado de la acumulación del daño oxidativo a biomoléculas (ADN, lípidos y proteínas) inducido por ROS y RNS [30]. Entre las fuentes exógenas de ROS están el agua y el aire contaminados, tabaco, alcohol, metales pesados, fármacos (por ej., ciclosporina, bleomicina y gentamicina), pesticidas y solventes industriales que se metabolizan en el cuerpo produciendo radicales libres [31].

El cerebro requiere aproximadamente 20% del oxígeno consumido por todo el organismo, generando una sobreproducción de ROS que aumenta el estrés oxidativo en los cerebros de los pacientes con EP. Otros factores que contribuyen al estrés oxidativo y a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en los cerebros de los pacientes con EP son el metabolismo

de la dopamina y los niveles altos de hierro, calcio y cobre, entre otros [32,33]. Los datos recopilados de pacientes con EP en etapa temprana demuestran que el estrés oxidativo elevado es una característica sólida de las etapas iniciales de la enfermedad, que ocurre antes de la pérdida significativa de neuronas [34].

Es relevante destacar que los cambios redox relacionados con la edad dentro de la SNpc parecen manifestarse dentro del nivel ventral de manera más severa, lo que indica que el desequilibrio de la homeostasis redox aumentada en esta subregión cerebral puede ser la base de su vulnerabilidad selectiva observada en la EP. Por lo anterior, mejorar nuestro conocimiento de la patología oxidativa en la SNpc envejecida es importante para entender los orígenes del estrés oxidativo en la EP [5].

6.3.2 Disfunción mitocondrial y EP

El conocimiento actual sugiere que la disfunción mitocondrial participa de manera muy importante en la patogénesis de la EP. Esto está basado en la observación de que los pacientes con EP muestran déficit de la cadena de transporte de electrones localizada en la mitocondria [35], y de que se ha reportado que las toxinas que afectan la función mitocondrial matan selectivamente a las neuronas dopaminérgicas [36].

Las mitocondrias son la fuente endógena principal de ROS durante el envejecimiento saludable [38]. Además, durante el envejecimiento existe una disminución de la biogénesis mitocondrial como resultado de alteraciones en la fisión y fusión mitocondrial y la inhibición de la mitofagia [37]. En este sentido, casi todas las mutaciones genéticas conocidas relacionadas con la EP dan como resultado un deterioro de la actividad del

complejo mitocondrial I y la producción asociada de ROS, aunque a través de diferentes vías moleculares. Existe evidencia amplia de que la disfunción mitocondrial es un factor central en la fisiopatología de la EP [38]. En general, los genes asociados con las formas autosómicas recesivas de la EP (*DJ-1*, *PINK-1*, *PRKN*, *GBA-1*, y *ATP13A2*) ocasionan la fragmentación mitocondrial y la pérdida de la actividad del complejo I como resultado de la pérdida de la función de sus productos proteicos; esto demuestra la relevancia de estas proteínas en la función fisiológica de la cadena de transporte de electrones mitocondrial [5,37,38].

6.3.3 Neuroinflamación y enfermedad de Parkinson

La neuroinflamación es un mecanismo de protección de un nervio o del sistema nervioso central (SNC) contra infecciones, metabolitos tóxicos, autoinmunidad y lesiones cerebrales traumáticas con el objetivo de eliminar y destruir agentes perjudiciales y tejidos lesionados. El envejecimiento se caracteriza por un incremento progresivo de la inflamación del cerebro, lo que contribuye al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EP. De hecho, la neuroinflamación juega un papel muy importante en la patogénesis de la neurodegeneración en la EP. McGeer y cols. describieron por primera vez la presencia de microglía activada en cerebros *postmortem* de pacientes con EP [39], y se ha observado neuroinflamación en varios modelos animales de EP inducidos por neurotoxinas, como rotenona, 6-hidroxidopamina y MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) [40]. La activación de células de la microglía constituye una fuente significativa de estrés oxidativo [41]. Además, la microglía activada secreta citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la

interleucina IL-1 β [42], expresa moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II y está asociada con las neuronas dañadas en pacientes con EP [43]. Las neuronas muertas liberan proteínas, lípidos y ADN oxidados, los que a su vez activan a la microglía produciendo un ciclo neurotóxico vicioso [44]. El mesencéfalo contiene más microglía que otras regiones del cerebro, por lo que las neuronas dopaminérgicas serían más vulnerables a la activación de la microglía [45].

Por otro lado, muchas de las variantes genéticas en *SNCA*, *LRRK2*, *PRKN*, *PINK1* y *DJ-1* que causan EP también han sido asociadas con la neuroinflamación [46].

6.4 Variantes genéticas implicadas en estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson

La neurodegeneración en la EP se asocia con la presencia de agregados patológicos de la proteína α -SYN mal plegada, el constituyente más importante de los LB y las neuritas. El gen *SNCA* (*PARK4*), que codifica a la α -SYN, fue el primer gen ligado a la EP autosómica dominante (EP1). Se han descrito variantes en el número de copias (duplicaciones y triplicaciones) del gen *SNCA*, causante de la EP4, que afectan la cantidad de α -SYN permitiendo una mayor agregación de esta, afectando su interacción con organelos celulares y los sistemas de transporte, así como su participación en la activación de la respuesta inmunológica y la activación de la microglía [47,48].

La α -SYN mal plegada puede transportarse de célula a célula dentro del SNC, así como del sistema nervioso periférico al SNC [49], lo que lleva a la inducción de la patología en esas neuronas y a una propagación patológica de la enfermedad a través del cerebro que

se correlaciona con la progresión de la EP [50]. En 2003 Braak y cols. plantearon la hipótesis de que la formación inicial de α -SYN mal plegada puede comenzar en el intestino y luego extenderse al cerebro a través de los nervios autónomos periféricos, afectando así a varios órganos incluidos el corazón y el intestino [51]. Un estudio en ratas investigó los efectos de la edad en la agregación de α -SYN y la eficiencia de la propagación de la patología α -SYN desde el intestino hasta el sistema nervioso periférico autónomo y el cerebro. Los resultados mostraron una sólida propagación de la patología α -SYN del intestino al cerebro, y del cerebro al intestino, dependiente de la edad a lo largo de los nervios simpáticos y parasimpáticos; lo que resulta en una disfunción del corazón y el estómago dependiente de la edad, tal como se observa en pacientes con EP [52].

La α -SYN cumple con funciones biológicas importantes relacionadas principalmente con la neurotransmisión vesicular la cual depende de la actividad mitocondrial, del proteasoma y de la autofagia. Estos procesos están afectados durante el envejecimiento, por lo que se ha considerado a la α -SYN como mediadora entre el envejecimiento y la EP [53]. Los estudios en modelos murinos han demostrado que existe un aumento en los niveles de α -SYN relacionado con el envejecimiento [54,55]. El estrés oxidativo también puede afectar la agregación de α -SYN y la progresión de la enfermedad, así como la respuesta a la farmacoterapia con L-dopa y la terapia de estimulación cerebral profunda [56].

Las variantes genéticas en *PRKN*, *PINK1* y *DJ-1* se han asociado con la EP autosómica recesiva de inicio temprano. Estos genes codifican proteínas con distintas actividades enzimáticas que confieren neuroprotección. Las mutaciones en *PRKN* son la causa más

común de EP autosómica recesiva juvenil (EP juvenil tipo 2 con un inicio antes de los 21 años), y representan el 50 % de EP de inicio temprano entre los 21 a 40 años [57]. El gen *PRKN* codifica para una proteína de 52kDa denominada parkina (ligasa de ubiquitina E3) que ubiquitina sustratos y desencadena la degradación dependiente del proteasoma o la autofagia, dos procesos homeostáticos cruciales en las neuronas [58]. La parkina tiene diversas funciones en el mantenimiento de las mitocondrias sanas mediante la regulación de su biogénesis y degradación a través de la mitofagia [59]. En 2021, Tokarew y colaboradores encontraron que la parkina humana contribuye a la homeostasis celular mediante un mecanismo redox, y observaron que es insoluble después de los 40 años debido a la oxidación de los residuos Cys95 y Cys253. Esta función es independiente de la actividad de ligasa E3. [60]. El gen *DJ-1/PARK7* codifica para una proteína perteneciente a la familia de proteínas peptidasa C56, que actúa como un regulador positivo de la transcripción dependiente del receptor de andrógenos. También puede funcionar como una chaperona sensible a redox, como un sensor del estrés oxidativo, y aparentemente protege a las neuronas contra el estrés oxidativo y la muerte celular. La capacidad del DJ-1 para inducir la activación de diferentes factores transcripcionales y cambiar el equilibrio redox protege a las neuronas contra la agregación de α -SYN y la neurodegeneración inducida por oligómeros [61].

PINK1 y parkina participan en la misma vía bioquímica y eliminan a las mitocondrias dañadas mediante el proceso de mitofagia, mientras que la pérdida de función de estas proteínas conduce a la acumulación de mitocondrias dañadas [59,62].

El gen *LRRK2* codifica para una proteína multidominio que abarca un centro catalítico y varios dominios de interacción proteína-proteína. El centro catalítico comprende el

dominio de cinasa serina/treonina y un dominio de GTPasa ROC (por las siglas en inglés de *Ras of complex proteins*) seguido por el extremo C-terminal de ROC (COR), por lo que LRRK2 se clasifica como proteína de la familia ROC [48,63]. La proteína está presente en el citoplasma y también se asocia con la membrana mitocondrial externa. Las principales variantes patogénicas en *LRRK2* son p.G2019S, p.I2020T, p.R1441C/G/H, y p.Y1669C, ubicadas en distintos dominios de la proteína, las cuales son responsables de la mayor parte de los casos de EP familiar y son el principal factor de riesgo genético para la EP esporádica [64]. De acuerdo con lo reportado, las variantes patogénicas del *LRRK2* interfieren con la autofagia y disminuyen la degradación de α -SYN, contribuyendo a la acumulación y, por lo tanto, a la agregación de esta proteína en pacientes con EP [48,63].

La variante patogénica más común de *LRRK2* (p.G2019S) tiene una penetrancia variable que aumenta progresivamente con la edad. Un estudio de asociación realizado en 1,045 personas (pertenecientes a 133 familias) portadores de la variante p.G2019S en *LRRK2* estimó que el riesgo acumulado de EP era del 28% a los 59 años, del 51% a los 69 años y del 74% a los 79 años [65]. Estas observaciones clínicas se han visto apoyadas por los resultados obtenidos en modelos de ratones transgénicos [66,67].

6.5 Biomarcadores de envejecimiento en la enfermedad de Parkinson

Los biomarcadores de envejecimiento que han sido estudiados en la EP incluyen cambios epigenéticos como la metilación de ADN (mADN) [83], la longitud telomérica (LT) [68,70] y el número de copias de ADN mitocondrial (CN-ADNmt) [78-81] como posibles factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, los resultados son

controversiales. La tabla 6.1 ilustra algunos de los estudios que se han realizado con mADN, LT y CN-ADNmt en la EP.

En relación con la LT, algunos estudios demuestran que las células somáticas con mayor cantidad de divisiones mitóticas presentan acortamiento telomérico. En los pacientes con EP este acortamiento se acelera por diversos factores, como el estrés, produciendo fragilidad de los telómeros en diversas células incluyendo a los leucocitos circulantes [68,69] y al epitelio bucal [70]. Sin embargo, un meta-análisis no encontró evidencia de acortamiento telomérico en pacientes con EP [71]. Por el contrario, otros trabajos han encontrado alargamiento de los telómeros en pacientes con EP [72,73], y varios estudios no observan diferencias de la LT en leucocitos [74,75] y en la SNpc [73] entre pacientes con EP y controles. Debido a la inconsistencia de los resultados, la posibilidad de utilizar la LT como marcador para la EP no es del todo clara [76]. No obstante, estos trabajos no evaluaron la correlación de la LT con cognición, tratamiento médico, u otras variables. Sólo un trabajo reporta que la presencia de telómeros largos en el momento del diagnóstico es un factor de riesgo para progresión hacia demencia en la EP idiopática [75].

Maeda y cols. describen una relación entre la metilación subtelomérica y el acortamiento de los telómeros tanto en sujetos sanos [77] como en mujeres con EP [68]. Ellos proponen que el acortamiento del telómero asociado al envejecimiento está relacionado con alteraciones en los niveles de metilación subtelomérica, y que este fenómeno afecta a los pacientes con EP.

La depleción del CN-ADNmt se ha considerado como un factor predisponente para EP, aunque, al igual que para la LT, los resultados no son concluyentes. Algunas

investigaciones reportan el CN-ADNmt disminuido en leucocitos [78,79] y en la SNpc [78,80] de pacientes con EP al compararlos con controles sanos. Un estudio reveló que la disminución de CN-ADNmt en pacientes con EP no estaba asociada con deterioro cognitivo o demencia, pero sí con tabaquismo [78]. En contraste, otros autores han observado aumento del CN-ADNmt sólo en ciertas regiones de cerebros *post-mortem* de pacientes con EP, sugiriendo que estos cambios son tejido-específicos [81–83]. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias en el CN-ADNmt entre pacientes con EP y controles [84–86].

La mADN es un candidato atractivo para identificar y caracterizar las interacciones gen-ambiente en la EP debido a la gran cantidad de casos esporádicos y como posible modificador de la enfermedad familiar. Se ha informado que las alteraciones de la mADN, así como los impactos su la maquinaria están asociados con factores de riesgo genéticos y ambientales en la EP, lo que sugiere que esta marca epigenética podría estar involucrada en la etiología de la enfermedad [87].

Los estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS, por las siglas en inglés de *epigenome-wide association studies*) han mostrado patrones de mADN diferentes en personas con EP en comparación con sujetos sanos. La reproducibilidad de los resultados de EWAS en EP hasta ahora es baja, en parte debido a la interacción a diferentes niveles ómicos, entre los factores genéticos y ambientales que contribuyen al riesgo de la enfermedad [88]. Sin embargo, varios estudios han informado cambios en la mADN relacionados con la EP en genes particulares como *CYP2E1* y *SCNA*. En el cerebro de personas con EP se ha observado hipometilación de *CYP2E1* [89,90]; mientras que en muestras de sangre periférica de individuos con EP lo que se observa

es hipermetilación de este gen [91]. De manera similar, los reportes de los perfiles de metilación del gen *SCNA* muestran resultados contradictorios [92–95]. Es interesante señalar que los ratones *knock-out* de *CYP2E1* muestran un nivel disminuido de la proteína SCNA, lo que indica una interacción entre la expresión de ambos genes [90].

6.6 Conclusiones

La EP es un trastorno neurodegenerativo común caracterizado por una discapacidad progresiva del movimiento acompañada de síntomas no motores. Desde la primera descripción, hace más de 200 años, se han logrado avances notables en nuestra comprensión de la EP; sin embargo, aún se desconocen muchos aspectos de esta enfermedad. Como muchos otros trastornos neurodegenerativos, el mayor factor de riesgo para la EP es la edad. Esto sugiere que cambios biomoleculares, asociados a la edad, en regiones del cerebro vulnerables a sufrir degeneración contribuyen a aumentar el riesgo de desarrollar EP. La prevalencia de la EP está aumentando rápidamente en una población mundial que envejece, lo que conlleva a un aumento exponencial de los costos médicos, sociales y económicos. Una mejor comprensión de la relación compleja entre el envejecimiento y la EP puede tener implicaciones importantes para abordar el desarrollo y el tratamiento de la EP.

Bibliografía

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–80.
2. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):9–10.
3. Martínez-Ramírez D, Rodríguez-Violante M, Velázquez-Ávila ES, Cervantes-Arriaga A, González-Cantú A, Corona T, et al. [Incidence and geographic distribution of Parkinson's disease in Mexico]. *Salud Publica Mex.* 2020;62(6):873–5.
4. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S21-23.
5. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2019;18(6):e13031.
6. Raket LL, Oudin Åström D, Norlin JM, Kellerborg K, Martinez-Martin P, Odin P. Impact of age at onset on symptom profiles, treatment characteristics and health-related quality of life in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):526.
7. De Carolis L, Galli S, Bianchini E, Rinaldi D, Raju M, Calìò B, et al. Age at Onset Influences Progression of Motor and Non-Motor Symptoms during the Early Stage

- of Parkinson's Disease: A Monocentric Retrospective Study. *Brain Sci.* 2023;13(2):157.
8. Virameteekul S, Phokaewvarangkul O, Bhidayasiri R. Profiling the most elderly parkinson's disease patients: Does age or disease duration matter? *PloS One.* 2021;16(12):e0261302.
 9. Liu S, Ninan I, Antonova I, Battaglia F, Trinchese F, Narasanna A, et al. alpha-Synuclein produces a long-lasting increase in neurotransmitter release. *EMBO J.* 2004;23(22):4506–16.
 10. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;46 Suppl 1(Suppl 1):S30–3.
 11. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011;26(6):1049–55.
 12. Shi MM, Shi CH, Xu YM. Rab GTPases: The Key Players in the Molecular Pathway of Parkinson's Disease. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:81.
 13. Srinivasan E, Chandrasekhar G, Chandrasekar P, Anbarasu K, Vickram AS, Karunakaran R, et al. Alpha-Synuclein Aggregation in Parkinson's Disease. *Front Med.* 2021;8:736978.
 14. Daher JPL, Volpicelli-Daley LA, Blackburn JP, Moehle MS, West AB. Abrogation of α -synuclein-mediated dopaminergic neurodegeneration in LRRK2-deficient rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(25):9289–94.

15. Menšíková K, Matěj R, Colosimo C, Rosales R, Tučková L, Ehrmann J, et al. Lewy body disease or diseases with Lewy bodies? NPJ Park Dis. 2022;8(1):3.
16. Lee VMY, Trojanowski JQ. Mechanisms of Parkinson's disease linked to pathological alpha-synuclein: new targets for drug discovery. Neuron. 2006 ;52(1):33–8.
17. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. Mol Neurobiol. 2013 47(2):495–508.
18. Dehay B, Martinez-Vicente M, Caldwell GA, Caldwell KA, Yue Z, Cookson MR, et al. Lysosomal impairment in Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2013;28(6):725–32.
19. Hur EM, Lee BD. LRRK2 at the Crossroad of Aging and Parkinson's Disease. Genes. 2021;12(4):505.
20. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. Genes. 2022;13(3):471.
21. Kim CY, Alcalay RN. Genetic Forms of Parkinson's Disease. Semin Neurol. 2017;37(2):135–46.
22. Cuenca L, Gil-Martinez AL, Cano-Fernandez L, Sanchez-Rodrigo C, Estrada C, Fernandez-Villalba E, et al. Parkinson's disease: a short story of 200 years. Histol Histopathol. 2019;34(6):573–91.

23. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1091–102.
24. Rodriguez M, Rodriguez-Sabate C, Morales I, Sanchez A, Sabate M. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell.* 2015;14(3):293–308.
25. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Aging and Parkinson's disease: Different sides of the same coin? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017;32(7):983–90.
26. Coleman C, Martin I. Unraveling Parkinson's Disease Neurodegeneration: Does Aging Hold the Clues? *J Park Dis.* 2022;12(8):2321–38.
27. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat.* 2015;9:91.
28. Venkataraman K, Khurana S, Tai TC. Oxidative stress in aging--matters of the heart and mind. *Int J Mol Sci.* 2013;14(9):17897–925.
29. Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y, et al. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4350965.
30. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998;78(2):547–81.
31. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757–72.

32. Chang KH, Chen CM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Antioxid Basel Switz.* 2020;9(7):597.
33. Kim TY, Leem E, Lee JM, Kim SR. Control of Reactive Oxygen Species for the Prevention of Parkinson's Disease: The Possible Application of Flavonoids. *Antioxid Basel Switz.* 2020;9(7):583.
34. Ferrer I, Martinez A, Blanco R, Dalfó E, Carmona M. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2011;118(5):821–39.
35. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1990;54(3):823–7.
36. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983;219(4587):979–80.
37. Chistiakov DA, Sobenin IA, Revin VV, Orekhov AN, Bobryshev YV. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *BioMed Res Int.* 2014;2014:238463.
38. Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(5):21.

39. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988;38(8):1285–91.
40. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol*. 2009;8(4):382–97.
41. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:610813.
42. Qin XY, Zhang SP, Cao C, Loh YP, Cheng Y. Aberrations in Peripheral Inflammatory Cytokine Levels in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1316–24.
43. Imamura K, Hishikawa N, Sawada M, Nagatsu T, Yoshida M, Hashizume Y. Distribution of major histocompatibility complex class II-positive microglia and cytokine profile of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2003;106(6):518–26.
44. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener*. 2015;4:19.
45. Qian L, Flood PM, Hong JS. Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2010;117(8):971–9.

46. Liu TW, Chen CM, Chang KH. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4148.
47. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018;109(Pt B):249–57.
48. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27–42.
49. Peng C, Trojanowski JQ, Lee VMY. Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(4):199–212.
50. Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VMY. α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies. *Neurosci Lett.* 2019;709:134316.
51. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2003;110(5):517–36.
52. Van Den Berge N, Ferreira N, Mikkelsen TW, Alstrup AKO, Tamgüney G, Karlsson P, et al. Ageing promotes pathological alpha-synuclein propagation and autonomic dysfunction in wild-type rats. *Brain J Neurol.* 2021 28;144(6):1853–68.
53. Bobela W, Aebischer P, Schneider BL. Alpha-Synuclein as a Mediator in the Interplay between Aging and Parkinson's Disease. *Biomolecules.* 2015;5(4):2675–700.

54. Hu Q, Hong M, Huang M, Gong Q, Zhang X, Uversky VN, et al. Age-dependent aggregation of α -synuclein in the nervous system of gut-brain axis is associated with caspase-1 activation. *Metab Brain Dis.* 2022;37(5):1669–81.
55. Wang Y, Sun Z, Du S, Wei H, Li X, Li X, et al. The increase of α -synuclein and alterations of dynein in A53T transgenic and aging mouse. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2022;96:154–62.
56. Dorszewska J, Prendecki M, Lianeri M, Kozubski W. Molecular Effects of L-dopa Therapy in Parkinson's Disease. *Curr Genomics.* 2014;15(1):11–7.
57. Barodia SK, Creed RB, Goldberg MS. Parkin and PINK1 functions in oxidative stress and neurodegeneration. *Brain Res Bull.* 2017;133:51–9.
58. Trempe JF, Fon EA. Structure and Function of Parkin, PINK1, and DJ-1, the Three Musketeers of Neuroprotection. *Front Neurol.* 2013;4:38.
59. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron.* 2015;85(2):257–73.
60. Tokarew JM, El-Kodsi DN, Lengacher NA, Fehr TK, Nguyen AP, Shutinoski B, et al. Age-associated insolubility of parkin in human midbrain is linked to redox balance and sequestration of reactive dopamine metabolites. *Acta Neuropathol (Berl).* 2021;141(5):725–54.
61. Dolgacheva LP, Berezhnov AV, Fedotova EI, Zinchenko VP, Abramov AY. Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease. *J Bioenerg Biomembr.* 2019;51(3):175–88.

62. Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, Sarraf SA, Wang C, Burman JL, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature*. 2015 ;524(7565):309–14.
63. Albanese F, Novello S, Morari M. Autophagy and LRRK2 in the Aging Brain. *Front Neurosci*. 2019;13:1352.
64. Jeong GR, Lee BD. Pathological Functions of LRRK2 in Parkinson's Disease. *Cells*. 2020;9(12):2565.
65. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):583–90.
66. Longo F, Mercatelli D, Novello S, Arcuri L, Brugnoli A, Vincenzi F, et al. Age-dependent dopamine transporter dysfunction and Serine129 phospho- α -synuclein overload in G2019S LRRK2 mice. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):22.
67. Xiong Y, Neifert S, Karuppagounder SS, Liu Q, Stankowski JN, Lee BD, et al. Robust kinase- and age-dependent dopaminergic and norepinephrine neurodegeneration in LRRK2 G2019S transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(7):1635–40.
68. Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Higuchi Y, Makino N. Aging-associated alteration of telomere length and subtelomeric status in female patients with Parkinson's disease. *J Neurogenet*. 2012;26(2):245–51.

69. Martin-Ruiz C, Williams-Gray CH, Yarnall AJ, Boucher JJ, Lawson RA, Wijeyekoon RS, et al. Senescence and Inflammatory Markers for Predicting Clinical Progression in Parkinson's Disease: The ICICLE-PD Study. *J Park Dis.* 2020;10(1):193–206.
70. Koliada A, Vaiserman A, Krasnenkov D, Karaban' I. Studies of Telomere Length in Patients with Parkinson's Disease. *Neurosci Behav Physiol.* 2016;46:1–4.
71. Forero DA, González-Giraldo Y, López-Quintero C, Castro-Vega LJ, Barreto GE, Perry G. Telomere length in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2016;75:53–5.
72. Schürks M, Buring J, Dushkes R, Gaziano JM, Zee RYL, Kurth T. Telomere length and Parkinson's disease in men: a nested case-control study. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):93–9.
73. Hudson G, Faini D, Stutt A, Eccles M, Robinson L, Burn DJ, et al. No evidence of substantia nigra telomere shortening in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32(11):2107.e3-5.
74. Watfa G, Dragonas C, Brosche T, Dittrich R, Sieber CC, Alecu C, et al. Study of telomere length and different markers of oxidative stress in patients with Parkinson's disease. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(4):277–81.
75. Degerman S, Domellöf M, Landfors M, Linder J, Lundin M, Haraldsson S, et al. Long leukocyte telomere length at diagnosis is a risk factor for dementia progression in idiopathic parkinsonism. *PLoS One.* 2014;9(12):e113387.

76. Thanseem I, Viswambharan V, Poovathinal SA, Anitha A. Is telomere length a biomarker of neurological disorders? *Biomark Med.* 2017;11(9):799–810.
77. Maeda T, Guan JZ, Oyama J ichi, Higuchi Y, Makino N. Aging-associated alteration of subtelomeric methylation in Parkinson's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(9):949–55.
78. Gui YX, Xu ZP, Lv W, Zhao JJ, Hu XY. Evidence for polymerase gamma, POLG1 variation in reduced mitochondrial DNA copy number in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(3):282–6.
79. Pyle A, Anugraha H, Kurzawa-Akanbi M, Yarnall A, Burn D, Hudson G. Reduced mitochondrial DNA copy number is a biomarker of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2016;38:216.e7-216.e10.
80. Dölle C, Flønes I, Nido GS, Miletic H, Osuagwu N, Kristoffersen S, et al. Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease. *Nat Commun.* 2016;22;7:13548.
81. Grünewald A, Rygiel KA, Hepplewhite PD, Morris CM, Picard M, Turnbull DM. Mitochondrial DNA Depletion in Respiratory Chain-Deficient Parkinson Disease Neurons. *Ann Neurol.* 2016;79(3):366–78.
82. Bury AG, Pyle A, Elson JL, Greaves L, Morris CM, Hudson G, et al. Mitochondrial DNA changes in pedunculo pontine cholinergic neurons in Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2017;82(6):1016–21.

83. Horvath S, Ritz BR. Increased epigenetic age and granulocyte counts in the blood of Parkinson's disease patients. *Aging*. 2015;7(12):1130–42.
84. Wei W, Keogh MJ, Wilson I, Coxhead J, Ryan S, Rollinson S, et al. Mitochondrial DNA point mutations and relative copy number in 1363 disease and control human brains. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;2;5(1):13.
85. Gezen-Ak D, Alaylıoğlu M, Genç G, Şengül B, Keskin E, Sordu P, et al. Altered Transcriptional Profile of Mitochondrial DNA-Encoded OXPHOS Subunits, Mitochondria Quality Control Genes, and Intracellular ATP Levels in Blood Samples of Patients with Parkinson's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;74(1):287–307.
86. Davis RL, Wong SL, Carling PJ, Payne T, Sue CM, Bandmann O. Serum FGF-21, GDF-15, and blood mtDNA copy number are not biomarkers of Parkinson disease. *Neurol Clin Pract*. 2020;10(1):40–6.
87. Angelopoulou E, Paudel YN, Papageorgiou SG, Piperi C. Environmental Impact on the Epigenetic Mechanisms Underlying Parkinson's Disease Pathogenesis: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2022;28;12(2):175.
88. Schaffner SL, Kobor MS. DNA methylation as a mediator of genetic and environmental influences on Parkinson's disease susceptibility: Impacts of alpha-Synuclein, physical activity, and pesticide exposure on the epigenome. *Front Genet*. 2022;13:971298.

89. Kaut O, Schmitt I, Wüllner U. Genome-scale methylation analysis of Parkinson's disease patients' brains reveals DNA hypomethylation and increased mRNA expression of cytochrome P450 2E1. *Neurogenetics*. 2012;13(1):87–91.
90. Kaut O, Schmitt I, Stahl F, Fröhlich H, Hoffmann P, Gonzalez FJ, et al. Epigenome-Wide Analysis of DNA Methylation in Parkinson's Disease Cortex. *Life Basel Switz*. 2022;12(4):502.
91. Henderson-Smith A, Fisch KM, Hua J, Liu G, Ricciardelli E, Jepsen K, et al. DNA methylation changes associated with Parkinson's disease progression: outcomes from the first longitudinal genome-wide methylation analysis in blood. *Epigenetics*. 2019;14(4):365–82.
92. Matsumoto L, Takuma H, Tamaoka A, Kurisaki H, Date H, Tsuji S, et al. CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease. *PloS One*. 2010;5(11):e15522.
93. Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wüllner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010;30(18):6355–9.
94. Tan Y yan, Wu L, Zhao Z bo, Wang Y, Xiao Q, Liu J, et al. Methylation of α -synuclein and leucine-rich repeat kinase 2 in leukocyte DNA of Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(3):308–13.

95. Guhathakurta S, Evangelista BA, Ghosh S, Basu S, Kim YS. Hypomethylation of intron1 of α -synuclein gene does not correlate with Parkinson's disease. *Mol Brain*. 2017;10(1):6.
96. Guan JZ, Maeda T, Sugano M, Oyama J ichi, Higuchi Y, Suzuki T, et al. A percentage analysis of the telomere length in Parkinson's disease patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(5):467–73.
97. Wang H, Chen H, Gao X, McGrath M, Deer D, De Vivo I, et al. Telomere length and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008;23(2):302–5.
98. Eerola J, Kananen L, Manninen K, Hellström O, Tienari PJ, Hovatta I. No evidence for shorter leukocyte telomere length in Parkinson's disease patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(11):1181–4.

Tabla 6.1. Estudios de tres biomarcadores de envejecimiento en la enfermedad de Parkinson.

País	No. de casos vs. controles	Tejido	Método	Resultado en pacientes con EP	Referencia
Longitud telomérica					
Japón	28 vs. 27	Leucocitos	MRFT	Sin diferencias	(96)
EUA	96 vs. 172	Leucocitos	qPCR	Sin diferencias	(97)
Finlandia	131 vs. 115	Leucocitos	qPCR	Sin diferencias	(98)
RU	109 vs. 99	CMN	qPCR	Alargamiento	(73)
	72 vs. 77	SN		Sin diferencias	(73)
Alemania	20 vs. 15	Leucocitos	MRFT	Sin diferencias	(74)
Japón	17 vs. 20	Leucocitos	MRFT	Acortamiento	(68)
Suecia	136 vs. 30	Leucocitos	qPCR	Sin diferencias	(75)
EUA	408 vs. 809	Leucocitos	qPCR	Alargamiento en pacientes masculinos	(72)
Ucrania	30 vs. 34	EB / Leucocitos	qPCR	Acortamiento / Sin diferencias	(70)
RU	154 vs. 99	Leucocitos	qPCR	Acortamiento	(69)

Envejecimiento y Salud Mental

País	No. de casos vs. controles	Tejido	Método	Resultado en pacientes con EP	Referencia
Número de copias de DNA mitocondrial					
China	414 vs. 231	Leucocitos	qPCR	Disminución en pacientes	(78)
RU	363/151/120 vs. 262/33/ 37	Leucocitos/SN/CPF	qPCR	Disminución en leucocitos y SN	(79)
RU	10 vs. 21	SN/ CPF/ CP.	qPCR duplex	Aumento en CPF Disminución en CP	(80)
RU	10 vs. 10	Mesencéfalo	qPCR triplex	Disminución	(81)
RU	89 vs. 110	Cer/CPF y otras regiones del cerebro	Secuenciación de exoma	Sin diferencias	(84)
RU	6 vs. 6	Cerebro	qPCR	Aumento en pacientes	(82)
RU	121 vs. 103	Leucocitos	qPCR	Sin diferencias	(86)
Turquía	107 vs. 49	Leucocitos	qPCR	Sin diferencias	(85)
Metilación de ADN para cálculo de la edad epigenética					

Envejecimiento y Salud Mental

País	No. de casos vs. controles	Tejido	Método	Resultado en pacientes con EP	Referencia
EUA	289 vs. 219*	Leucocitos	microarreglo-metilación	Edad epigenética aumentada	(83)
	46 vs. 38**	Leucocitos	microarreglo-metilación	Edad epigenética aumentada	(83)

EA= enfermedad de Parkinson; CMN= células mononucleares; SN= sustancia nigra; CPF= corteza prefrontal; CP= células de Purkinje; Cer= cerebelo; EB= Epitelio bucal; qPCR=Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; MRFT= Método de restricción del fragmento terminal; EUA= Estados Unidos de América; RU= Reino Unido; *residentes de California, separa controles y pacientes caucásicos, e **hispanos.

Capítulo 7

Envejecimiento y reserva cognitiva

Rodolfo Solís Vivanco

Introducción

El incremento en la esperanza de vida en países industrializados gracias a los avances en biomedicina, pero sin la garantía paralela de la salud neurológica, ha traído como consecuencia el incremento en la incidencia de padecimientos neurodegenerativos asociados con la edad, entre los que se incluyen las diferentes variantes de trastornos neurocognitivos. A nivel global, en el año 2010 se calculaba que 35 millones de personas padecían enfermedad de Alzheimer (EA), cifra que, se calcula, aumentará a 66 millones para el 2030 y a 115 millones para el 2050 [1]. En México, se reportó en el 2012 una incidencia de la demencia de 16.9 por 1000 personas/año para regiones urbanas y de 34.2 por 1000 personas/año para regiones rurales [2]; una cifra mayor que en países desarrollados.

Derivado de la alta prevalencia de demencia a nivel mundial, uno de los esfuerzos más importantes para las neurociencias clínicas en las últimas décadas ha sido identificar características individuales y condiciones ambientales y sociales que puedan representar factores de protección contra el desarrollo de trastornos neurocognitivos, o en su defecto, que promuevan el retraso de la aparición de los síntomas correspondientes o una disminución en cuanto a su severidad. Lo anterior se deriva de la evidencia científica que muestra que ciertas variables como el nivel de escolaridad, el nivel socioeconómico, las conductas de autocuidado o actividades de ocio parecen retrasar la aparición de los síntomas de dichos trastornos, especialmente de la EA [3]. Por su parte, se ha observado

que las manifestaciones neuroanatómicas y neurofisiológicas de la demencia son altamente heterogéneas entre la población, pueden estar moduladas por factores individuales y ambientales, y no corresponden necesariamente al grado de deterioro cognitivo evidenciado mediante la evaluación neuropsicológica [4]. Así, por ejemplo, pacientes con alto nivel de atrofia cortical y bajo metabolismo cerebral, pero con alto nivel de escolaridad, pueden desempeñarse exitosamente en pruebas cognitivas, mientras que pacientes con menor impacto a nivel cerebral, pero con baja escolaridad, pueden manifestar niveles moderados o severos de deterioro cognitivo y funcional.

Entre los factores protectores propuestos, se ha descrito que el grado de conservación y la historia de estimulación del sistema nervioso en términos de procesamiento, almacenamiento y manipulación de la información pueden derivar en cambios neuroplásticos positivos y fortalecer redes neuronales que retrasarían o compensarían la neurodegeneración propia de los trastornos neurocognitivos [5]. Lo anterior permitiría al cerebro adulto mayor hacer frente a demandas ambientales de forma exitosa aún en presencia de un daño cerebral subyacente, progresivo o irreversible. Dicha protección cerebral derivada de diferentes condiciones de vida ha sido denominada en su conjunto *reserva*, y ha sido definida como “la capacidad del cerebro para afrontar los cambios producidos por el envejecimiento normal o por un proceso neuropatológico que contribuye a disminuir sus manifestaciones clínicas” [6]. Así, la reserva actuaría como un modulador de los efectos del daño cerebral sobre la capacidad cognitiva [7].

La reserva ha sido subdividida en cerebral y cognitiva [4]. La primera hace referencia a un fenómeno más bien pasivo en cuanto a tamaño cerebral, población neuronal y densidad sináptica derivado de factores genéticos y ambientales, por lo que su base sería

de tipo estable y anatómica. La segunda implica cambios funcionales ante la demanda ambiental, al reclutar y ensamblar población neuronal que permita desempeñarse exitosamente en las actividades diarias. Este mecanismo, más activo, implicaría la puesta en marcha de mecanismos compensatorios ante el inicio de procesos neuropatológicos. Como puede deducirse, la reserva cognitiva (RC), sobre la cual se centra este capítulo, obedece a un fenómeno unitario de plasticidad cerebral, expresado probablemente mediante dos mecanismos: 1) en el caso de personas sanas, a través de la reserva neural, que correspondería a la disponibilidad de redes neuronales preexistentes, eficientes y flexibles, que permitan un desempeño cognitivo exitoso; y 2) en el caso de adultos mayores o adultos con patología neurológica, a través del reclutamiento compensatorio de redes neuronales alternativas (las cuales no serían utilizadas normalmente) con el fin de resarcir el impacto sobre redes de reserva y así hacer frente a demandas cognitivas [6]. De forma interesante, la RC y de forma secundaria la cerebral, se han asociado con un prolongamiento de tiempo entre estados pre-clínico de la EA y el deterioro cognitivo de severidad media propia de esta enfermedad. Es decir, ambas reservas participan en el retraso de la discapacidad a nivel cognitivo [8].

La medición de la RC representa un reto importante en cuanto a su definición operacional, y la ruta que los investigadores han seguido ha consistido principalmente en la obtención de datos de forma retrospectiva de ciertas variables personales o ambientales que podrían implicar el enriquecimiento de redes neurales por el grado de estimulación, complejidad o salud cerebral que implican. Otras mediciones, menos exploradas al momento, han sido de tipo genético u orgánico (p.ej. el tamaño cerebral). A continuación, se exponen algunos ejemplos de las variables personales y ambientales con mayor

evidencia científica acerca de su capacidad para representar factores de RC, varias de las cuales son mayormente descritas en [9, 10]. También se comentarán algunas limitaciones acerca del concepto de RC y las líneas de investigación futura al respecto. La figura 7.1 esquematiza las relaciones entre factores reconocidos como constituyentes de la RC y su efecto sobre la cognición a través de la moderación del impacto de agentes neuropatológicos.

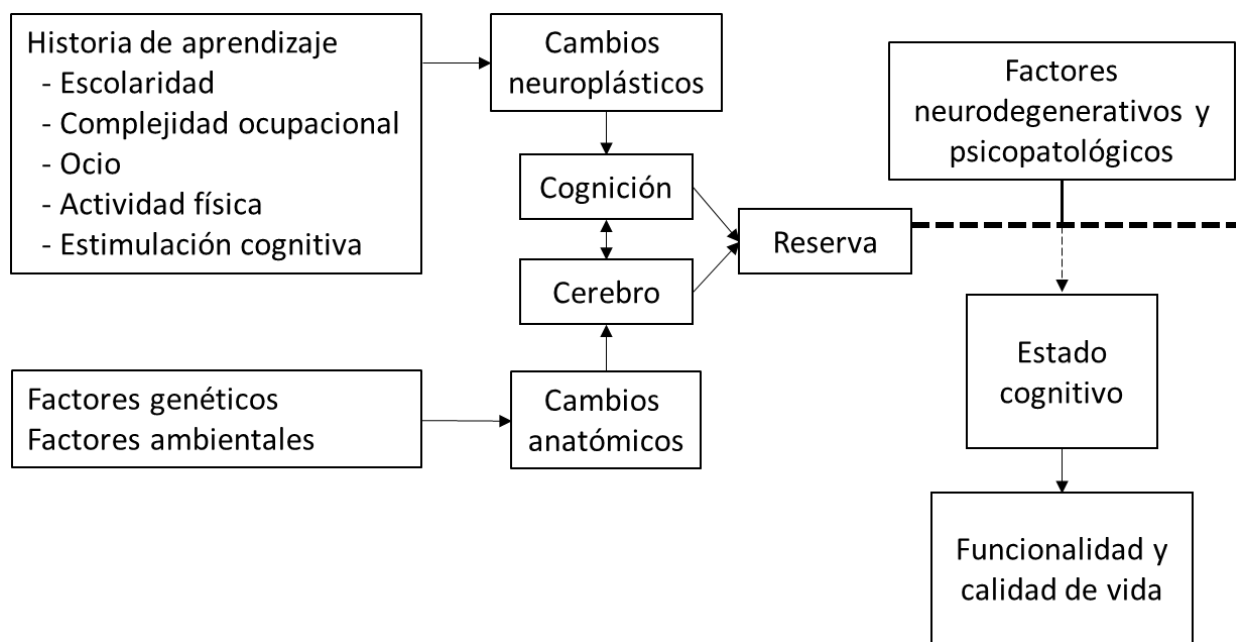


Figura 7.1. Esquema gráfico de la reserva cognitiva. A partir de factores genéticos, ambientales y de adaptación al entorno, ocurren cambios plásticos pasivos y dinámicos en el sistema nervioso central a lo largo de la ontogenia. Dichos cambios modulan el impacto de factores patológicos, reduciendo o retrasando su efecto aditivo en el detrimento sobre la cognición y por ende la funcionalidad del sujeto.

7.1 Escolaridad

Es amplio el cúmulo de evidencia que indica que un grado alto de escolaridad puede representar un factor de RC sobre la severidad de la demencia [11, 12]. En un estudio con personas con EA se observó que aquellos pacientes con alta escolaridad tenían niveles similares de afectación cognitiva que pacientes con baja escolaridad, a pesar de que el primer grupo mostraba mayor atrofia cortical [13]. En la misma línea, pacientes con EA con mayor escolaridad mostraban, al mismo tiempo, menor volumen de sustancia gris en la corteza entorrinal y temporal y mejor desempeño cognitivo, en comparación con pacientes con baja escolaridad [14]. Este resultado ha sido confirmado a través de la evidencia de que pacientes con alta escolaridad suelen mostrar mayor atrofia cerebral, indicando una mayor resistencia cognitiva al proceso neurodegenerativo [15]. De forma interesante, se ha reportado que la alta escolaridad podría activar hasta 20 años previos al inicio de la demencia fronto-temporal mecanismos neuronales compensatorios en términos de conectividad cerebral que permitirían hacer frente a la carga patológica, la cual se caracteriza, entre otros fenómenos, por la pérdida de comunicación entre regiones cerebrales [16].

7.2 Complejidad ocupacional y ocio

Otro de los factores que han sido vinculados con la RC ha sido el nivel y complejidad de la historia ocupacional, la cual puede representar mayor demanda cognitiva. Se ha reportado, por ejemplo, que pacientes con EA con antecedentes de empleos de mayor complejidad mostraron mayor daño estructural cerebral, indicando un probable retraso en la aparición del cuadro demencial [17]. Estos resultados han sido confirmados en estudios con pares de gemelos, en los que aquellos con mayor demanda cognitiva en sus empleos mostraban un menor riesgo de demencia [18]. De forma interesante, se ha

observado una relación inversa entre la edad de jubilación y el riesgo de desarrollar demencia [19].

Por su parte, otros autores han reportado que el contar con actividades de ocio puede representar también un factor de RC. Específicamente, se ha reportado que adultos mayores con mayores actividades de ocio muestran 38% menos riesgo de presentar demencia [20], y que la práctica de actividades de esparcimiento reduce el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo de tipo amnésico [7].

Para estos estudios, debe considerarse que la complejidad ocupacional puede estar estrechamente vinculada con el nivel de estudios, por lo que ambos factores podrían subyacer al mismo mecanismo. De igual manera, es probable que personas con alta escolaridad y empleos cognitivamente demandantes (y probablemente mejor remunerados) tengan más acceso a actividades de ocio, mejores servicios de salud, más conductas de autocuidado y, en general, mejor calidad de vida. Por su parte, en el caso de las actividades de ocio, debe considerarse, como apuntan Díaz-Orueta et al. [9], el problema de la causalidad, ya que, si bien las actividades de ocio pueden proteger del deterioro cognitivo, también es probable que aquellos adultos con mejor estado mental sean más proclives a mostrar interés por practicar este tipo de actividades.

7.3 Actividad física

Sin duda, uno de los factores de RC que cuentan con más evidencia es la actividad física, especialmente de tipo aeróbico, con clara evidencia acerca de su rol sobre la neurogénesis y otros mecanismos neuroplásticos [21]. Es probable que el efecto benéfico a nivel multisistémico que tiene el ejercicio físico a todas las edades sea en su conjunto

el elemento protector para la salud cognitiva, adicional a que a nivel nervioso promueve la neurogénesis y la producción de factores tróficos en regiones cerebrales clave para el funcionamiento cognitivo, como es el hipocampo [22]. Lo anterior podría ser cierto incluso para adultos mayores que inician tardíamente la actividad física en su ciclo de vida, dado que se ha mostrado un incremento en el desempeño cognitivo tras completar un programa de actividad física de 6 meses, el cual se mantuvo hasta 18 meses después [23]. De forma interesante, se ha reportado una relación de dosis-respuesta entre el ejercicio físico y la salud cognitiva, proponiéndose que programas estructurados, de alta intensidad y mayor duración son los más promisorios en cuanto a su capacidad protectora contra el declive cognitivo [24].

7.4 Estimulación cognitiva

El grado en el que someterse a tareas cognitivamente demandantes afecta positivamente el estado cognitivo durante el envejecimiento, y por ende disminuye el efecto de un proceso demencial, ha recibido amplio interés en la comunidad neurocientífica. La investigación al respecto se ha dividido en dos vertientes: 1) la historia de estimulación cognitiva y 2) el efecto de programas de estimulación sobre el desempeño en evaluaciones neuropsicológicas. En el primer caso, se ha reportado que la historia de actividad cognitiva se asocia con menor atrofia hipocampal [25], lo cual coincide con la propuesta de que la actividad mental compleja a lo largo de la vida representa un factor protector contra la aparición de la EA [26].

En cuanto a la segunda vertiente, si bien ha promovido programas de estimulación para adultos mayores a nivel comercial, la evidencia empírica ha sido menos promisoriosa.

Autores como Gatz et al. [27] han puesto en duda que la estimulación cognitiva genere cambios sustanciales o preventivos más allá de la mejora en las tareas realizadas, aunque otros autores son más optimistas al proveer evidencia de que programas de estimulación basados en memoria aumentaban niveles de fosfocreatina en adultos sanos [3]. Otros autores han destacado la relevancia del procesamiento activo de información y detección de patrones como actividades mentales especialmente útiles para la reducción del riesgo de demencia [28].

7.5 Reserva cognitiva y neuroimagen

Independientemente de las variables que se tomen en consideración como RC, este constructo ha arrojado resultados interesantes adicionales en estudios de neuroimagen. Como ejemplo, Solé-Padullés et al. [29] han mostrado volúmenes cerebrales más altos en paralelo a una paradójica reducción de actividad metabólica en adultos con alta RC, indicando una mayor eficacia de procesamiento al requerir menor gasto neural en estado de reposo. Este resultado fue confirmado con participantes que realizaban una tarea de memoria de trabajo, observándose una menor activación en las regiones responsables de dicha función cognitiva en aquellos con alta RC [30].

7.6 Reserva cognitiva y otras variables clínicas

La investigación respecto a RC ha promovido la generación de instrumentos que puedan cuantificarla, tales como el *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health* (CRASH) [31] o el *Cognitive Reserve Questionnaire* (CRQ) [32]. La RC, medida con estas escalas y otras similares, ha mostrado asociaciones significativas con otras variables clínicas en diferentes padecimientos. Como ejemplo, la RC ha mostrado ser un factor de resiliencia

ante la presencia de trastornos mentales [33]. Particularmente, una alta RC podría retrasar la aparición de cuadros psicóticos, así como promover una mayor recuperación de estos, en personas con primer episodio psicótico, esquizofrenia y trastorno bipolar [34, 35]. Para este último padecimiento, la RC también ha mostrado predecir positivamente el grado de funcionamiento psicosocial y el grado de conservación de procesos cognitivos [34, 36]. Así mismo, la RC ha mostrado una asociación inversa con la capacidad funcional de personas con depresión [37].

7.7 Limitaciones y estudios futuros

No son pocas las limitaciones del concepto de RC en cuanto a su alcance y aproximación empírica hasta el momento. En principio, como se dijo antes, no todos los estudios son concluyentes [10]. Como factor protector, la RC parece ser útil durante periodos premórbidos o ante estados de deterioro cognitivo leve, mas no en fases avanzadas de la demencia [38]. Tampoco parece serlo ante el incremento del adelgazamiento cortical [39] ni ante la disminución sustantiva de sustancia gris en demencia vascular [40, 41]. Así mismo, no hay evidencia de que la RC promueva el engrosamiento cortical durante el envejecimiento saludable ni durante el deterioro cognitivo leve [42]. En la misma línea, mientras que personas con alta RC muestran un mejor desempeño cognitivo en general que personas con baja RC, dichas diferencias desaparecen una vez instaurado el proceso demencial [43]. Derivado de lo anterior, se puede concluir que la RC permite retrasar, pero no eliminar ni evadir el declive cognitivo. Dichas observaciones no son indiferentes para los teóricos de la RC, quienes reconocen que cuando el fenómeno neurodegenerativo es ya muy avanzado, los mecanismos protectores o compensatorios

propios de la RC no serán capaces de evitar por más tiempo la aparición de la sintomatología demencial [44].

En cuanto a metodología, la mayoría de los estudios realizados son retrospectivos, requiriéndose estudios transversales y longitudinales que manipulen la RC en adultos sanos y sigan su evolución cognitiva a lo largo del tiempo. También se requiere mayor control de mediciones y comparaciones, como en el caso de la actividad física, en términos de tipo de actividad, tiempo de ejecución, frecuencia, etc. [11].

Como lo señalan Toloza-Ramírez y Martella [10], el rol de las comorbilidades psiquiátricas como moderadoras del efecto de la RC sobre el estado cognitivo tampoco ha sido explorado a profundidad. En principio, se ha reportado que la presencia de patología neuropsiquiátrica paralela, altamente frecuente en demencias, reduce significativamente el papel protector de la RC, y promueve una aceleración del deterioro cognitivo [45].

Estudios futuros podrán indagar acerca del constructo de la RC en varios ámbitos. Desde la base conceptual, sería importante analizar si factores como la escolaridad, la complejidad laboral y actividades de ocio representan un origen común en cuanto a acceso a mejores oportunidades de desarrollo intelectual, dando cabida a una mejor calidad de vida. Lo anterior destacaría la importancia de estudiar factores sociales y ambientales que promuevan dichas oportunidades a lo largo de la vida, dando como resultado una mayor resiliencia cognitiva durante la etapa final de esta.

Otros factores podrían ser analizados desde la perspectiva de conductas de autocuidado, como serían la práctica de actividades que reduzcan el estrés (meditación, atención

plena, yoga, etc.), la dieta balanceada, la higiene del sueño o el mantenimiento de relaciones sociales, incluyendo familia y amigos.

Así mismo, resulta fundamental extraer el rol causal de los factores de RC propuestos sobre la cognición, evitando la posibilidad de una relación inversa, en la que el buen estado cognitivo es el que promueve prácticas estimulantes a nivel mental y en cuanto a salud física en el adulto mayor. Finalmente, los estudios que han explorado la RC mediante neuroimagen se han centrado especialmente en técnicas basadas en resonancia magnética. Sería importante explorar los efectos de dicho concepto en términos de cambios plásticos de redes cerebrales organizadas temporalmente, las cuales pueden ser analizadas mediante técnicas de alta resolución temporal, como es el caso de la electroencefalografía y la magnetoencefalografía. En principio, hallazgos recientes indican que la conectividad cerebral medida mediante estas técnicas es buena predictora del estado cognitivo de pacientes con enfermedades neurodegenerativas [46].

En conclusión, el concepto de RC abre una interesante ruta de explicación empíricamente válida acerca de la relación entre daño cerebral y capacidad cognitiva, al representar un modulador entre estas variables. Si bien existe evidencia robusta respecto al papel que la RC adquiere sobre el desempeño cognitivo a través de variables individuales y ambientales, se requieren estudios futuros que sean capaces de manipularla experimentalmente y extraer su rol causal, además de indagar en los mecanismos neurofisiológicos subyacentes.

Bibliografía

1. Prince M, Prina M, Guerchet M. World Alzheimer Report 2013: Journey of Caring An analysis of long-term care for dementia. Londres, Reino Unido: 2013.
2. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*. 2012;380(9836):50-8.
3. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological medicine*. 2006;36(4):441-54.
4. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.
5. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):1006-12.
6. Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D. Reserva cognitiva. In: D. R-R, editor. *Neurociencia cognitiva*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2015.
7. Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, et al. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*. 2006;66(6):821-7.
8. Lin L, Ni L, Wang X, Sheng C. Longitudinal cognitive change and duration of Alzheimer's disease stages in relation to cognitive reserve. *Neuroscience*. 2022;504:47-55.
9. Díaz-Orueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezaun J. Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futuras. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(3):150-5.

10. Toloza-Ramírez D, Martella D. Reserva cognitiva y demencias: Limitaciones del efecto protector en el envejecimiento y el deterioro cognitivo. *Rev Med Chile*. 2019;147:1594-612.
11. Carnero-Pardo C. Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol*. 2000;31:584-92.
12. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American journal of epidemiology*. 2002;156(5):445-53.
13. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014;82(20):1776-83.
14. Serra L, Cercignani M, Petrosini L, Basile B, Perri R, Fadda L, et al. Neuroanatomical correlates of cognitive reserve in Alzheimer disease. *Rejuvenation research*. 2011;14(2):143-51.
15. van Loenhoud AC, Wink AM, Groot C, Verfaillie SCJ, Twisk J, Barkhof F, et al. A neuroimaging approach to capture cognitive reserve: Application to Alzheimer's disease. *Human brain mapping*. 2017;38(9):4703-15.
16. Premi E, Gazzina S, Bozzali M, Archetti S, Alberici A, Cercignani M, et al. Cognitive reserve in granulin-related frontotemporal dementia: from preclinical to clinical stages. *PloS one*. 2013;8(9):e74762.
17. Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2006;12(1):147-52.

18. Potter GG, Helms MJ, Burke JR, Steffens DC, Plassman BL. Job demands and dementia risk among male twin pairs. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2007;3(3):192-9.
19. Dufouil C, Pereira E, Chene G, Glymour MM, Alperovitch A, Saubusse E, et al. Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia. *European journal of epidemiology*. 2014;29(5):353-61.
20. Rodríguez-Álvarez M, Sánchez-Rodríguez JL. Reserva cognitiva y demencia. *An Psicol*. 2004;20:175-86.
21. Hotting K, Roder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2013;37(9 Pt B):2243-57.
22. Kempermann G. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends in neurosciences*. 2008;31(4):163-9.
23. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama*. 2008;300(9):1027-37.
24. Kirk-Sanchez NJ, McGough EL. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:51-62.
25. Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PloS one*. 2008;3(7):e2598.
26. Gates N, Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Current psychiatry reports*. 2010;12(1):20-7.
27. Gatz M. Educating the brain to avoid dementia: can mental exercise prevent Alzheimer disease? *PLoS medicine*. 2005;2(1):e7.

28. Then FS, Luck T, Hesser K, Ernst A, Posselt T, Wiese B, et al. Which types of mental work demands may be associated with reduced risk of dementia? *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2017;13(4):431-40.
29. Sole-Padulles C, Bartres-Faz D, Junque C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2009;30(7):1114-24.
30. Bartres-Faz D, Sole-Padulles C, Junque C, Rami L, Bosch B, Bargallo N, et al. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biological psychology*. 2009;80(2):256-9.
31. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Bonnin CDM, Mezquida G, Garriga M, et al. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(5).
32. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*. 2012;24(3):218-26.
33. Amoretti S, Ramos-Quiroga JA. Cognitive reserve in mental disorders. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2021;49:113-5.
34. Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B, Jimenez E, Torrent C, Bonnin CM, et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *Journal of affective disorders*. 2017;208:621-7.

35. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2018;138(5):441-55.
36. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartres-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015;25(2):214-22.
37. Xie XM, Sha S, Smith RD, Liang S, Ungvari GS, Amoretti S, et al. Cognitive reserve in patients with mood disorders: Validation study of the Chinese version of the cognitive reserve assessment scale in health. *Journal of affective disorders*. 2023;325:480-6.
38. Wada M, Noda Y, Shinagawa S, Chung JK, Sawada K, Ogyu K, et al. Effect of Education on Alzheimer's Disease-Related Neuroimaging Biomarkers in Healthy Controls, and Participants with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2018;63(2):861-9.
39. Jung NY, Cho H, Kim YJ, Kim HJ, Lee JM, Park S, et al. The impact of education on cortical thickness in amyloid-negative subcortical vascular dementia: cognitive reserve hypothesis. *Alzheimer's research & therapy*. 2018;10(1):103.
40. Li M, Meng Y, Wang M, Yang S, Wu H, Zhao B, et al. Cerebral gray matter volume reduction in subcortical vascular mild cognitive impairment patients and subcortical vascular dementia patients, and its relation with cognitive deficits. *Brain and behavior*. 2017;7(8):e00745.
41. Zieren N, Duering M, Peters N, Reyes S, Jouvent E, Herve D, et al. Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in

cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurobiology of aging*. 2013;34(2):400-7.

42. Pillai JA, McEvoy LK, Hagler DJ, Jr., Holland D, Dale AM, Salmon DP, et al. Higher education is not associated with greater cortical thickness in brain areas related to literacy or intelligence in normal aging or mild cognitive impairment. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2012;34(9):925-35.
43. Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, Bontempo D, Dixon RA, MacDonald SW, et al. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the victoria longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 2011;17(6):1039-46.
44. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 2002;8(3):448-60.
45. Potter GG, Wagner HR, Burke JR, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC. Neuropsychological predictors of dementia in late-life major depressive disorder. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2013;21(3):297-306.
46. Sanchez-Dinorin G, Rodriguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Navarro-Roa C, Ricardo-Garcell J, Rodriguez-Camacho M, et al. Frontal functional connectivity and disease duration interactively predict cognitive decline in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2021;132(2):510-9.

Capítulo 8.

Envejecimiento y enfermedad de Huntington

David José Dávila Ortiz de Montellano, Miguel Ángel Ramírez García, Petra Yescas Gómez

Introducción

La enfermedad de Huntington (EH), descrita por vez primera por George Huntington en 1872 y previamente conocida como corea de Huntington, es una entidad clínica caracterizada por diversas manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y sistémicas; denotando que la corea por sí misma no es la única manifestación relevante de esta condición [1].

La EH es un trastorno neurodegenerativo genético con modelo de herencia autosómico dominante, producto de una mutación dinámica que genera expansión de tractos de poliglutaminas y cuyas manifestaciones se engloban en una triada que incluye: alteraciones en el control motor, trastornos neuropsiquiátricos y deterioro cognitivo.

La prevalencia de la EH se estima alrededor de 5-10 casos por cada 100,000 individuos de la población general, aunque existen variaciones dependiendo de la región geográfica, teniendo una mayor prevalencia en poblaciones occidentales [2].

El proceso de envejecimiento, en el marco de las enfermedades crónico degenerativas, involucra diversos procesos celulares [3] que ocurren cuando las células no están equipadas para manejar el aumento del estrés oxidativo causado por deficiencias en la

función de las proteínas de reparación de ADN mitocondrial o nuclear [4] e involucra múltiples mecanismos de mantenimiento y supervivencia celular, afectando particularmente a las células postmitóticas, como las neuronas [5].

En esta sección se discutirán las características clínicas, moleculares y lo relativo al envejecimiento en la EH, que afecta drásticamente la calidad de vida de los pacientes y obstaculiza inexorablemente sus capacidades funcionales [6].

8.1 Características clínicas de la enfermedad de Huntington

Las características clínicas ampliamente reconocibles, desde su descripción, se enfocan en el trastorno del movimiento hiperkinético, el cual representa solo uno de los componentes de la triada, por lo que el estudio de las alteraciones neuropsiquiátricas y el deterioro cognitivo han dado grandes avances en el entendimiento de este trastorno en las últimas dos décadas.

La edad media de inicio oscila entre los 30 y 50 años, con rangos de presentación descritos desde los 2 hasta los 85 años. Cuando la manifestación se da antes de los 20 años es reconocida como la forma de presentación juvenil, mientras que, al manifestarse por arriba de los 60 años se le conoce como la forma de inicio tardío. Se atribuye que el 50-70% de la variabilidad en la edad de inicio es consecuencia del tamaño del tracto de trinucleótidos CAG (repeticiones en tándem de Citosina-Adenina-Guanina), apreciándose una correlación inversa entre el número de repetidos y la edad de inicio (véase más adelante en 8.6) [7]. El inicio de la enfermedad continúa siendo considerado cuando se da el desarrollo de los movimientos involuntarios o la también denominada fenoc conversión,

la cual es definida como la presencia inequívoca de un trastorno del movimiento compatible con EH [8]. Esta distinción es arbitraria y se ha discutido ampliamente debido a que muchos pacientes pueden desarrollar alteraciones psiquiátricas y cognitivas previo al desarrollo de los síntomas motores, incluso varios años antes, lo cual es conocido como periodo prodrómico o de premanifestación (preEH) [9]. De manera promedio, la duración de la enfermedad, una vez iniciada la sintomatología en los individuos afectados, es alrededor de 17-20 años. Conforme avanza la enfermedad, se genera mayor deterioro y dependencia en todas las actividades de vida diaria y finalmente la muerte [10]. En México se ha descrito una edad de inicio y un tiempo de sobrevida similar al de otras series del mundo occidental [11].

La evaluación clínica de signos y síntomas representa una herramienta preponderante para el seguimiento sistemático en estos pacientes, para lo cual se han desarrollado diversos instrumentos que tienen como objeto la descripción de las condiciones clínicas. Una de las herramientas más ampliamente utilizada es la escala unificada de rangos para la EH (*Unified Huntington's Disease Rating*, UHDRS por sus siglas en inglés), cuyos componentes tienen por objetivo la evaluación del ámbito motor, cognitivo, del comportamiento y el estado funcional de los individuos [12].

8.1.1 Síntomas motores

El sello distintivo de la enfermedad es dado por la aparición de las alteraciones motoras, las cuales pueden ser divididas en dos categorías: la del desarrollo de movimientos involuntarios y la de alteración en la coordinación de los movimientos voluntarios. Dentro

de los movimientos involuntarios lo más representativo es la instauración del característico trastorno hiperkinético, mientras que en la alteración voluntaria del movimiento se aprecia incoordinación en los movimientos de manos y extremidades durante la realización de tareas de vida diaria, lo cual empeora con la pérdida de los reflejos posturales [13].

La corea (del griego *χορός*, danza) es el movimiento involuntario más prominente, se reconoce como un movimiento abrupto, impredecible y arrítmico, que resulta del flujo continuo de contracciones musculares aleatorias [14]. Inicialmente ocurren en la musculatura distal de dedos y orfejos, así como también en pequeños músculos faciales; conforme progresa, los movimientos se propagan hacia otros músculos de distal a proximal y axial, generando que la marcha se torne inestable [15]. Los movimientos coreicos se presentan durante todo el periodo de vigilia, eliminándose durante el sueño. A través de una evaluación prospectiva con la subescala de evaluación motora total de la UHDRS, se ha logrado estimar un incremento promedio de la corea de cerca de 3 puntos por año; sin embargo, dicho rango muestra un decremento sustancial en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando es apreciable un predominio de hipocinesia y acinesia [16].

La distonía, posturas y movimientos anormales asociadas a un incremento del tono muscular producto de la pérdida de coordinación entre contracciones de la musculatura agonista y antagonista, es otro hallazgo frecuente en EH y puede afectar alrededor del 90% de los pacientes, con un compromiso variable de las regiones corporales [17]. Otros movimientos que pueden presentarse son mioclonías, tics, parkinsonismo y una marcha similar a la de la ataxia cerebelar (*ataxia-like*) [10].

La función motora del habla y la deglución se vuelven dificultosas en etapas avanzadas predisponiendo a ahogamientos y asfixia, estos últimos en asociación a las complicaciones por la postración representan importantes factores de riesgo para el desarrollo de neumonía, la cual es la principal causa de muerte para estos pacientes seguida de las complicaciones de la enfermedad cardiovascular y el suicidio [18, 19].

8.1.2 Síntomas neuropsiquiátricos

La sintomatología psiquiátrica es muy común en etapas tempranas de la enfermedad. De hecho, en la actualidad se reconoce que los cambios del comportamiento preceden al desarrollo de las manifestaciones motoras, dichas alteraciones corresponden predominantemente a apatía e irritabilidad, llegando a pasar desapercibidas o tomadas con poca importancia por el propio paciente y los familiares [8]. Por otro lado, las alteraciones del comportamiento, así como problemas en el aprendizaje escolar son a menudo la principal sintomatología de la presentación juvenil [20-22].

Tras la apatía, la depresión es una de las alteraciones más frecuentes, la cual puede tener una prevalencia importante a lo largo de la enfermedad y debe ser reconocida como resultado de los cambios a nivel cerebral y no confundida como la consecuencia de la pérdida de habilidades o los cambios de vida [23].

Otras manifestaciones como la ansiedad, desinhibición, hipersexualidad y trastorno obsesivo compulsivo también pueden observarse [24]. La psicosis es infrecuente en la EH afectando solo el 1% de los casos y se presenta en la mayor parte como ideas delirantes paranoides poco sistematizadas y alucinaciones [25].

El riesgo suicida en los pacientes con EH se estima que es de 4-8 veces más que el de la población general y aumenta en los individuos mayores de 50 años. Las comorbilidades como la depresión, la agresividad o un historial de patología psiquiátrica incrementan la ideación suicida, los intentos suicidas o la culminación del suicidio [26]. Además, las alteraciones del comportamiento, así como problemas en el aprendizaje escolar son a menudo la principal sintomatología de la presentación juvenil [20-22].

8.1.3 Síntomas cognitivos

El deterioro a nivel cognitivo también es otra de las manifestaciones que puede ser observado previo al estado de fenoc conversión; de hecho, a través de estudios prospectivos se ha podido determinar que en portadores se pueden apreciar datos de deterioro cognitivo leve hasta 10 años antes de la aparición de las manifestaciones francas, apreciándose déficits en la integración visomotora, velocidad de lenguaje, funciones ejecutivas y reconocimiento de expresión facial [27]. Esto se traduce en el hecho de que los pacientes son incapaces de organizar tareas de su vida o planear cosas que en el pasado eran simples; siendo llamativo su incapacidad para percatarse de tales situaciones y esta falta de autopercepción puede incrementar los problemas en sus actividades de vida [28].

Asimismo, en etapas tempranas se ha descrito que, de acuerdo con el predominio del fenotipo motor, se puede apreciar una mayor alteración de las tareas de procesamiento ejecutivo, velocidad y fluencia del lenguaje; presentando mayor afectación en los

individuos con un fenotipo de predominio parkinsoniano *versus* los fenotipos de predominio coreico o mixto [29].

Con el paso del tiempo se va apreciando un mayor deterioro de las funciones cognitivas y de acuerdo con Dorsey et al. [16] se puede notar un decremento de alrededor de 0.7 puntos por año a través de la aplicación la prueba de *Mini Mental*. Llamativamente, dominios como la memoria semántica, la comprensión del lenguaje, la conciencia y la orientación espacial, ampliamente reconocidas como funciones corticales y que no dependen de manera crítica de las regiones subcorticales, permanecen relativamente intactas [30].

En las etapas avanzadas el lenguaje se ve más afectado tanto por la disartria como por el problema cognitivo; durante el habla se denota una dificultad para encontrar las palabras adecuadas, y una inhabilidad para iniciar o estructurar el discurso [31].

8.2 Aspectos histopatológicos de la enfermedad de Huntington

A través de los estudios *post-mortem* se ha definido que los hallazgos neuropatológicos característicos de la EH consisten en la atrofia del cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen) y la atrofia cortical generalizada; también se afectan, en menor proporción, el globo pálido y el núcleo accumbens.

El cuerpo estriado es una estructura que se conforma por el neostriado (núcleo caudado y putamen) y paleostriado (globo pálido, GP); este último se subdivide en los segmentos externo (GPe) e interno (GPi). Comúnmente al neostriado se le reconoce como sinónimo de estriado y funciona recolectando todos los impulsos provenientes de la neocorteza,

procesando dichas señales y enviándolas a otras regiones de los núcleos de la base para posteriormente ser enviadas nuevamente a áreas de la corteza frontal implicadas en la planeación y ejecución del movimiento.

El neocóstriado es la estructura que exhibe los cambios estructurales más dramáticos en la EH, éste se compone de dos tipos principales de neuronas: un grupo que consiste en neuronas pequeñas y medianas, y otro grupo de neuronas de gran tamaño (40µm), con una relación aproximada de 175:1, y que a nivel microscópico por su tamaño y la densidad de dendritas pueden clasificarse como neuronas espinosas pequeñas y medias (NEM) y neuronas espinosas largas o también denominadas lisas [32]. Las neuronas espinosas representan cerca del 80% de las neuronas neocóstriales y principalmente contienen ácido gamma-aminobutírico (*GABA*, por las siglas en inglés de *Gamma-aminobutyric acid*); por el contrario, las neuronas lisas son principalmente interneuronas y utilizan diversos neurotransmisores [33].

De acuerdo con el modelo anatómico-funcional de Albin et al. [34], los núcleos de la base tienen un compartimento de entrada y otro de salida para los estímulos nerviosos, conformados por el neocóstriado y el núcleo subtalámico (NST), y la *sustancia nigra pars reticulada* (SNr) y el GPi, respectivamente. A su vez, el compartimento de entrada está conformado por dos grandes vías: vía directa e indirecta. La vía directa es monosináptica y se proyecta del estriado al GPi, mientras que la vía indirecta pasa primero al GPe, de este al núcleo subtalámico y a la SNr, para posteriormente enviar fibras hacia el GPi y de ahí al tálamo. Por último, la vía hiperdirecta es una vía excitatoria que se proyecta desde la corteza hacia el NST. La disrupción de estas vías eferentes son las que generan la

disfunción motora en la EH [35]. En la figura 8.1 se observan las vías de señalización en individuos sanos y en EH.

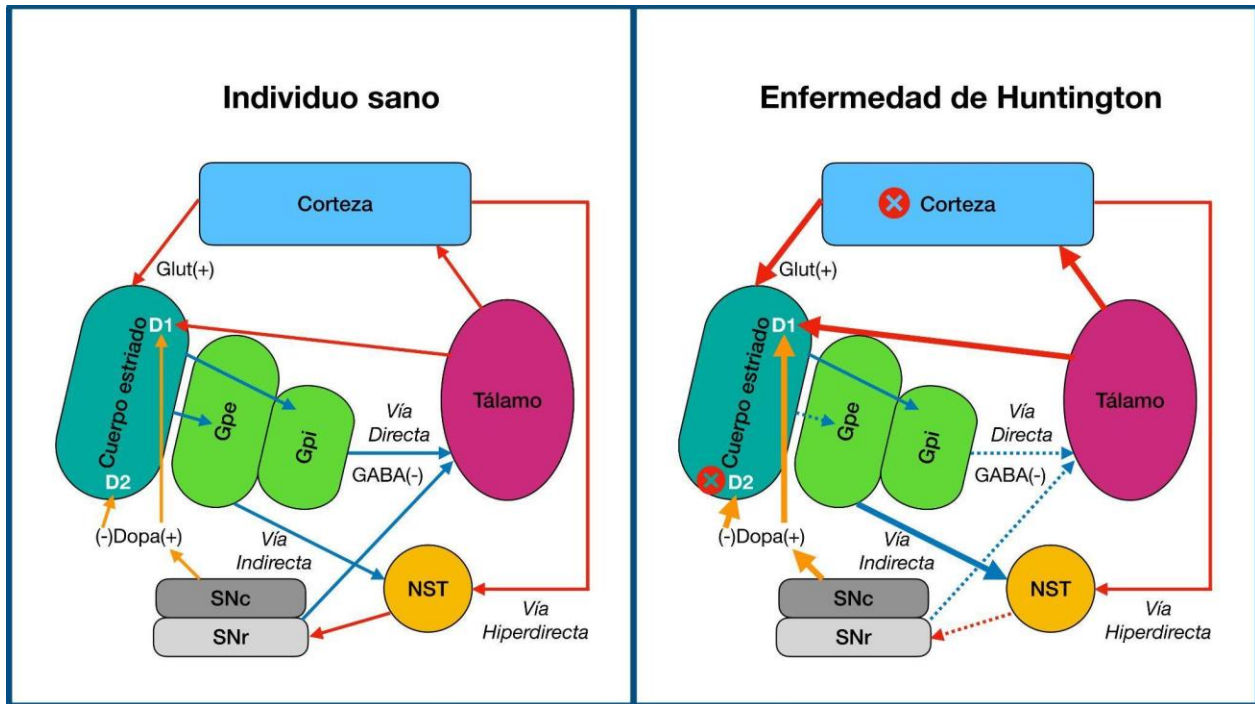


Figura 8.1. Circuitos del control motor de los núcleos de la base en (A) individuos sanos y (B) individuos con EH en etapa temprana. Los neurotransmisores se representan por flechas en color rojo para el glutamato (Glut+), en azul para GABA y en naranja para la dopamina (Dopa). La disfunción en la neurotransmisión se muestra mediante flechas gruesas (incremento) o flechas discontinuas (disminución). **(A)** De manera normal el tálamo es inhibido por proyecciones GPi y SNr (GABA). **(B)** En la etapa temprana de la EH la disfunción cortical induce un aumento de la liberación de Glut+ y de Dopa hacia el cuerpo estriado que desencadenan una disfunción selectiva del receptor D2 en las neuronas espinosas medias (NEM) (vía indirecta) y una sobre activación del receptor D1 en estas mismas. El desequilibrio entre las vías directa e indirecta produciría alteraciones motoras como la hiperkinesia a través dos vías: (1) Disfunción/degeneración

selectiva de la vía indirecta: las NEM conducen a una disminución de la liberación de GABA en el GPe y su desinhibición, que conduce al aumento de GABA y la inhibición del NST, disminuyendo la liberación de Glut+ y decremento de la actividad del GPi y la SNr.

(2) Sobre activación de la vía directa: las NEM producen mayor liberación de GABA e inhibición de GPi y SNr. Por tanto, las alteraciones en ambas vías inducen la inhibición de las neuronas del GPi y la SNr por GABA y una falta de la liberación de GABA hacia el tálamo. La desinhibición final del tálamo es responsable del aumento de la entrada de Glut+ a la corteza que causa hipercinesia. La vía hiperdirecta es una vía excitatoria proyectada desde la corteza hacia el NST. Dopa, dopamina; Glut+, glutamato; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; EH, enfermedad de Huntington; NST, núcleo subtalámico; SNr, sustancia nigra pars reticulata; SNc, sustancia nigra pars compacta.

En los cerebros de individuos fallecidos por EH, el 80% muestra atrofia frontal y el restante 20% puede tener características relativamente conservadas; la atrofia estriatal es severa en 80%, leve en 15% y sutil en 5%. Invariablemente los cerebros de individuos con un padecimiento de larga evolución muestran un menor tamaño cerebral [36].

Los cambios a nivel macro y microscópico fueron clasificados en un sistema que reconoce 5 grados de severidad (0-4). En el grado 0 no se tienen cambios macroscópicos evidentes, pero a nivel microscópico se aprecian oligodendrocitos y neuronas con agregados nucleares en la cola del caudado. En el grado 1 existe pérdida del 50% de las neuronas de la cabeza del caudado, sin cambios macroscópicos evidentes y el tamaño de la convexidad del caudado hacia los ventrículos se encuentra conservado. En el grado 2, la atrofia del estriado está presente, la estructura convexa se mantiene, pero es

evidente una disminución del tamaño. En el grado 3, la atrofia es más severa con un aplanamiento de su perfil ventricular. En el grado 4, el 95% del caudado se ha perdido, la atrofia estriatal es severa y el perfil ventricular se aprecia cóncavo [37].

8.3 Estudios de neuroimagen de la enfermedad de Huntington

Los estudios de imagen, como la Tomografía Axial Computada (TAC) y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM), son pilares en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas ya que nos permiten determinar la correlación entre la sintomatología y las regiones neuroanatómicas involucradas; y algunos estudios como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por las siglas en inglés de *positron emission tomography*) nos permiten también realizar la correlación funcional. Estos estudios se pueden emplear en pacientes con EH, como se discute a continuación, especialmente para establecer o fundamentar la sospecha diagnóstica.

8.3.1 Imagen por resonancia magnética (IRM)

A través de las ponderaciones básicas, se ha podido demostrar que la atrofia del estriado es el hallazgo más consistente y sensible en diversos estudios prospectivos, los cuales demuestran que la atrofia estriatal precede por varios años a la etapa de fenoc conversión, persistiendo y progresando a través del curso de la enfermedad. Como se describió previamente, la atrofia del estriado es producto de una pérdida neuronal progresiva y una particular vulnerabilidad de las neuronas espinosas medias; sin embargo, diversos estudios prospectivos en etapa preEH con IRM han mostrado atrofia cortical y de

sustancia blanca como el cuerpo calloso, los tractos posteriores y la sustancia blanca alrededor del estriado; mientras que la atrofia es menos pronunciada en el GP, tálamo e hipocampo [38, 39]. En los pacientes en etapa manifiesta, el patrón de la atrofia cortical suele ser topográficamente selectiva, la cual correlaciona con las estructuras asociadas a las funciones motora y cognitiva.

8.3.2 Resonancia Magnética con Tensor de Difusión (RM-TD)

A través de la difusión del agua *in vivo* sobre los tejidos, se provee información acerca de los tractos de la materia blanca, con lo que se ha demostrado un mayor coeficiente de difusión en la materia blanca de la corteza sensorimotora y del cuerpo calloso en pacientes en etapa preEH. Asimismo, en etapas tempranas de la EH, los tractos de sustancia blanca se ven afectados en cuerpo calloso, tálamo, corteza sensoriomotora y frontal [40].

8.3.3 Resonancia Magnética Funcional en Estado de Reposo (rs-fMRI)

Esta técnica basa sus determinaciones en los niveles dependientes de la oxigenación sanguínea (BOLD, por las siglas en inglés de *blood-oxygen-level dependent*) tras la activación neuronal, y ha sido utilizada para la descripción de alteraciones en la etapa preEH de los sujetos en riesgo; en la que se ha demostrado un decremento en la conectividad de la corteza frontal izquierda, la parietal derecha y la de ambos lóbulos occipitales. Además, hay una alteración en la conectividad entre el caudado y las áreas motoras laterales [41]. Asimismo, se describe que tras el inicio de las manifestaciones los

hallazgos en rs-fMRI (secuencia de Resonancia Magnética denominada “*Resting state fMRI*”) suelen ser los mismos que en preEH, aunque suelen ser más pronunciados y extensos. La red visual medial se afecta tras el inicio de las manifestaciones y se reduce la conectividad entre la corteza orbitofrontal y áreas grises subcorticales del globo pálido, putamen y tálamo [42].

8.3.4 Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Con el uso del radiofármaco fluorodesoxiglucosa (18F), un análogo de la glucosa con marcaje radiactivo, se puede evaluar la capacidad metabolizadora de las células cerebrales y determinar cambios tisulares. A través de esta técnica se ha descrito que la reducción del metabolismo estriatal es una característica temprana; puede ser observada en la etapa preEH y preceder a la etapa de pérdida neuronal. En los estudios prospectivos utilizando esta metodología, se ha determinado un patrón de progresión que consiste en un hipometabolismo cortical y subcortical en el estriado, tálamo, ínsula, el giro del cíngulo posterior, la corteza prefrontal y occipital; mientras que se describe un hipermetabolismo en cerebelo y puente. La progresión del hipometabolismo cortical se ha correlacionado con la progresión de los déficits cognitivos, pero no así con las alteraciones neuropsiquiátricas [43].

8.4 Bases genéticas y moleculares de la enfermedad de Huntington

La EH surge de la mutación autosómica dominante en el primer exón del gen *HTT*, que codifica para la proteína huntingtina (HTT) expresada de forma ubicua y da como

resultado una neurodegeneración progresiva. La proteína huntingtina de tipo silvestre (wtHTT) se expresa de forma ubicua en muchos tipos de células y se localiza en diferentes compartimentos celulares. Se describió que la wtHTT interactúa con un arnés de proteínas y actúa como un andamio para diferentes tipos de autofagia. Por lo tanto, la HTT es importante en la eliminación de proteínas intracelulares, y también participa en una amplia variedad de funciones celulares, como la señalización celular, la apoptosis y la regulación transcripcional.

La proteína mutante tiene un tracto de poliglutaminas aberrantemente expandido, que es el causante principal de la acumulación de agregados HTT de tipo β -amiloide, perjudiciales y tóxicos para las neuronas, una vez que se amplían más allá del umbral crítico de repeticiones, ~35 a más de 40. Esta mutación dinámica se ubica en el brazo corto del cromosoma 4p16.3 [6, 44, 45].

8.4.1 La naturaleza molecular de las repeticiones de poliglutaminas

El aminoácido glutamina (Q) está codificado por los trinucleótidos CAG y CAA, por lo que los tractos de poliQ en la proteína HTT están típicamente codificados por la mezcla de estos dos codones mientras se expanden.

Los tractos poliQ en los genes que causan enfermedades suelen estar compuestos de largas repeticiones ininterrumpidas del trinucleótido CAG y son un sustrato para la mutación por expansión mediante una gran variedad de mecanismos, dependiendo de la composición y ubicación del repetido [44, 46].

Actualmente se cree que el proceso implica la generación de estructuras anormales de ADN inducidas por factores como el deslizamiento anormal de la polimerasa durante la replicación, los mecanismos de reparación y recombinación del ADN, que pueden contribuir a la inestabilidad del repetido, actuando por separado o en combinación; además, se sugiere que están involucradas modificaciones postraduccionales de HTT y proteínas río arriba y río abajo de las vías de señalización neuronal. La inestabilidad de estas mutaciones da origen a las expansiones patogénicas y al fenómeno de anticipación genética [47, 48]. Los trectos poliQ codificados por las mezclas de codones CAG y CAA en la EH, son menos propensos a sufrir grandes expansiones dada su ubicación en un exón y por su composición [49, 50].

La secuencia del tracto repetido determina el comportamiento de un alelo en particular, mientras que la secuencia de aminoácidos - del tracto poliQ - en el contexto de la proteína entera determina el efecto de un cambio de longitud en fenotipos clínicos y moleculares. Por lo que resulta importante en las pruebas moleculares delimitar exclusivamente al repetido CAG, para evitar errores en el número de repetidos.

8.5 Pruebas genéticas

El análisis de este trinucleótido repetido ha estado disponible a partir de que la mutación fue identificada en 1993 por el Grupo de Investigación Colaborativa de la Enfermedad de Huntington. (*The Huntington's Disease Collaborative Research Group*, 1993) [51].

La determinación de la longitud del repetido CAG_n, es decir la prueba molecular, puede utilizarse para confirmar el diagnóstico clínico de la EH en personas sintomáticas o para

anticipar si una persona que está en riesgo de portar esta mutación desarrollará la EH al alcanzar la edad de riesgo.

La determinación precisa del tamaño del alelo expandido es crucial para confirmar el estado genético en los pacientes y en la descendía por el riesgo del 50% de haber heredado el gen mutado y así evitar diagnósticos falsos negativos relacionados con polimorfismos genéticos alrededor del repetido CAG o de otras entidades clínicas con fenotipo similar a la EH [52].

Es fundamental la determinación precisa del número de repeticiones CAGn en cada población de estudio para discriminar el límite entre alelos no expandidos o normales (NA, ≤ 26 CAG), alelos intermedios (AI, 27-35 CAG), y alelos mutables (AM; ≥ 40 CAG) [49, 53].

Las pruebas diagnósticas y predictivas para la EH, como ya se mencionó, requieren una determinación precisa del número de repetidos CAG, por lo que por regla internacional se ha determinado analizar exclusivamente la región que incluye solo al trinucleótido repetido CAG y excluir al repetido CCG, el cual es polimórfico (figura 8.2) y su determinación puede causar errores en el número exacto de repetidos CAG [53, 54].

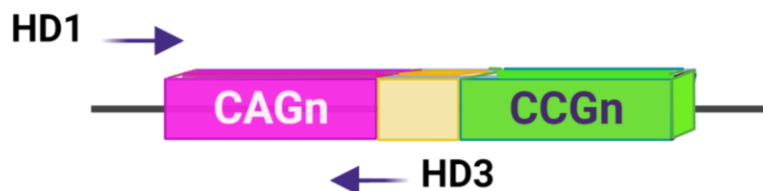


Figura 8.2. Región del trinucleótido repetido CAG y el repetido CCG. Las flechas indican que la secuencia de los cebadores HD1 y HD3 debe incluir exclusivamente al repetido CAG para realizar el análisis molecular por la técnica de PCR. Creado con BioREnder.com.

La determinación del repetido CAG actualmente se realiza utilizando un nuevo triple-ensayo basado en la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) o también conocida como PCR con triple cebador (TP-PCR) [54], dejando atrás el uso de material radioactivo. Los resultados han demostrado que este método de genotipado determina con precisión la longitud del trinucleótido repetido CAG. Esta técnica puede mejorar la confiabilidad y precisión de las pruebas genéticas al detectar expansiones de CAG en muestras con variaciones de secuencia, dentro o adyacentes al tracto repetido, tales como la presencia de otros trinucleótidos repetidos (CCG) que interrumpen el tracto repetido de CAG, o de otros polimorfismos como la delección del triplete CAA. Estos causan pérdidas de alelos o inexactitudes en su cuantificación cuando se utilizan métodos convencionales de PCR; siendo necesario emplear otros métodos como la técnica de Southern blot o secuenciación directa tipo Sanger [54].

El tamaño preciso de la repetición CAG, permite distinguir el borde entre las repeticiones normales y los alelos CAG mutables e intermedios que son potencialmente responsables de *mutaciones de novo* en la descendencia [54] y mutaciones expandidas (es decir, más de 35 repeticiones) [54-56].

Los ensayos basados en PCR para dimensionar la longitud del trinucleótido repetido CAG_n, normalmente implican la amplificación utilizando cebadores que flanquean la región de repetición CAG, seguida de electroforesis capilar [54]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que siempre que se detecta un solo pico, se suelen realizar pruebas adicionales como la amplificación por PCR de la región CCG adyacente para excluir errores y fallos en la amplificación por PCR o realizar el análisis de transferencia *Southern blot* para detectar grandes alelos expandidos no detectados por PCR de triplete cebador (TP-PCR, por las siglas en inglés de *Triplet repeat Primed-PCR*) [56]. La correlación negativa entre la longitud del repetido y la eficiencia de la amplificación representa una falla significativa de la PCR que flanquea las repeticiones. Los polimorfismos de secuencias flanqueantes también pueden causar falla de la PCR alelo específica y dar lugar a un diagnóstico erróneo [57]. La TP-PCR se basa en una modificación de la PCR convencional que utiliza tres cebadores (P1, P2 y P3) como se muestra en la figura 8.3. El cebador P1 es específico está marcado fluorescentemente en el extremo 5' y es cercano a la región de los repetidos CAG; el cebador P2 se une al extremo final 3' de la región de repetidos, y el cebador P3 formado por dos regiones: una con una secuencia homóloga al repetido CAG y otra con una secuencia universal (llamada cola), que no está presente en el genoma humano y no hibridará.

TP- PCR

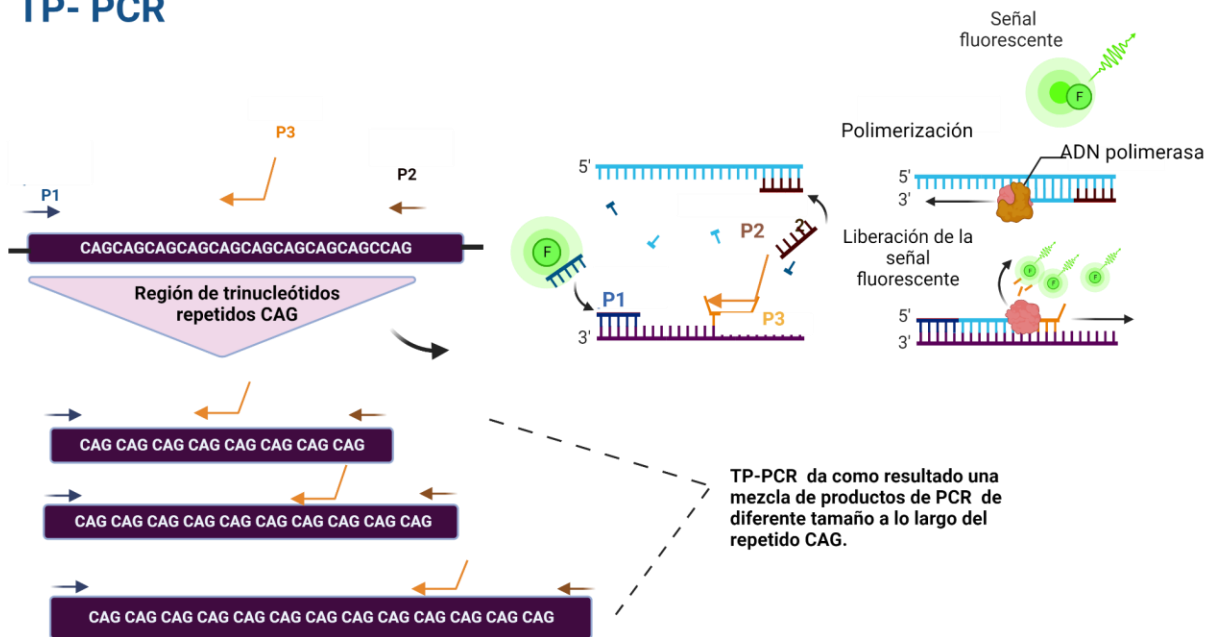


Figura 8.3. Principio de la PCR por triple cebador (TP-PCR). El cebador 1 (P1) se etiqueta con fluorescencia y se alinea o flanquea cerca de la repetición CAG. El cebador 3 (P3) contiene el trinucleótido repetido CAG n y la secuencia de la cola. El cebador 2 (P2) se alinea fuera de la región de repetición CAG. Estos tres cebadores generan una serie de fragmentos a lo largo del tracto de repetidos, que pueden ser identificados por su patrón típico de picos de sierra. Creado con BioRender.com.

Esta estrategia aparea un cebador flanqueante con uno que hibrida aleatoriamente dentro de la región de repetición CAG para generar productos amplificados o amplicones de diferentes tamaños, que generan un pico por cada una de las repeticiones de la expansión, resultando en una amplificación robusta y una detección confiable de todos

los alelos expandidos independientemente del tamaño. Esto se debe a que los productos TP-PCR de alelos expandidos generan un patrón de electroforesis

capilar característico como se muestra en la figura 8.4, que permite distinguir fácilmente del patrón de alelos no expandidos [55, 57], lo que puede eliminar la necesidad de realizar la metodología de transferencia Southern blot, que es una técnica más laboriosa y requiere una mayor cantidad de ADN.

Electroferogramas de TP-PCR

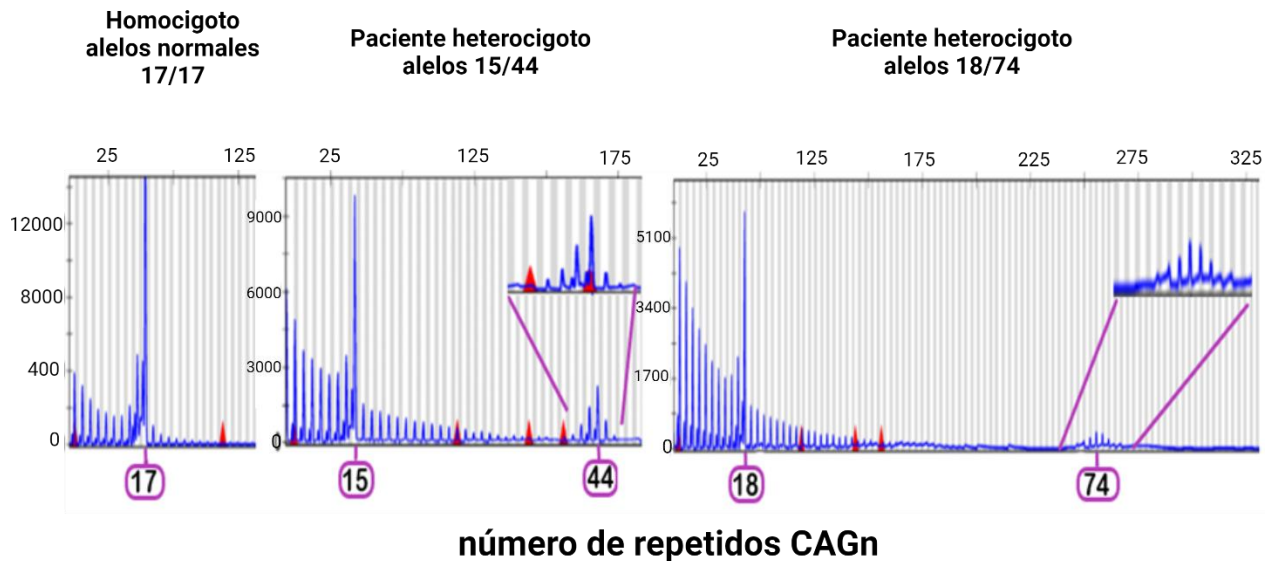


Figura 8.4. Patrón característico de los productos de la reacción TP-PCR analizados por electroforesis capilar. Se puede distinguir entre alelos normales y mutados de diferentes tamaños. (Tomado y modificado de resultados propios del Departamento de Genética del INNNMVS).

Esta estrategia de TP-PCR se ha utilizado para detectar con éxito alelos expandidos de >150 repeticiones CAG y para detectar y dimensionar un alelo expandido de aproximadamente 180 repeticiones CAG [58]. Por lo tanto, el comité del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* ha indicado a la técnica de TP-PCR como el método válido para las pruebas genéticas de EH y recomienda el uso de controles apropiados que incluyan una gran variedad de tamaños del repetido CAG [59, 60].

8.6. Significado de la longitud del repetido CAG y los fenotipos clínicos

Los alelos normales para la población mexicana contienen menos de 27 repeticiones CAG, mientras que los pacientes con EH poseen expansiones de 40 o más repeticiones. Aunque se observa una penetrancia completa de la EH para tamaños de CAG ≥ 40 , solo una pequeña proporción de alelos de baja penetrancia, con una longitud de repetición CAG de 36-39 (figura 8.6), muestra signos o síntomas de EH en pacientes a edades muy adultas (más de 70 años), quienes incluso pueden morir sin tener manifestaciones clínicas, pero si tener hijos afectados [61].

Cuando las primeras manifestaciones clínicas ocurren en personas jóvenes, es decir, EH de inicio juvenil, la enfermedad comienza a ≤ 20 años. Las grandes expansiones de repetición CAG, más allá de 60-100 trinucleótidos CAG, son raras y afectan a niños que las manifiestan a edad pediátrica con un curso de la enfermedad más grave y un fenotipo atípico en comparación con los adultos, además de patrones neuropatológicos específicos y una esperanza de vida reducida [62, 63]. No obstante, se deben considerar otros factores como: la penetrancia de la mutación CAG, la inestabilidad del repetido CAG en el cambio intergeneracional entre padres e hijos y el mosaicismo (es decir, variabilidad

de la longitud del CAG celular dentro y entre los tejidos individuales) [63]. Además de la longitud de la mutación CAG, la edad al inicio, el progenitor que transmite la EH, la edad de inicio de la anticipación de la descendencia, y la gravedad de la progresión de la enfermedad también dependen de factores adicionales, incluidos genes modificadores, pérdida de interrupciones en la secuencia expandida, y factores ambientales aún desconocidos [64].

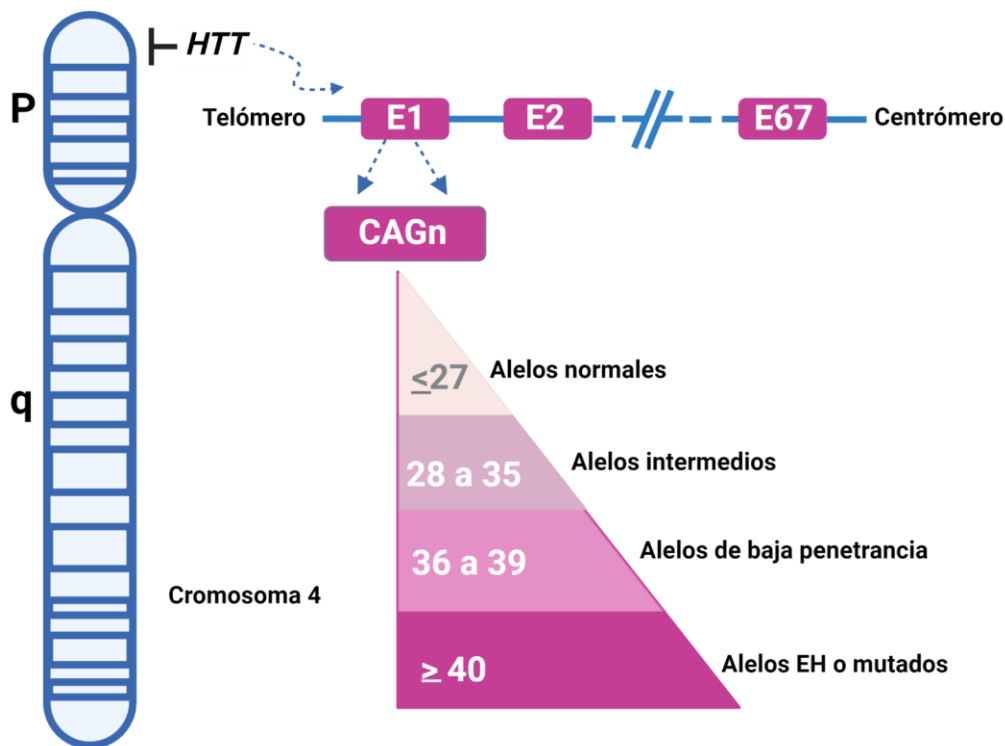


Figura 8.5. Gen *HTT* y número de alelos normales y patológicos en población mexicana. El gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Se muestra la ubicación del trinucleótido repetido CAGn en el exón 1, así como la distribución y el significado de la longitud del repetido CAG en población mexicana. Creado con BioRender.com.

El mecanismo de patogénesis de la EH aún no está completamente caracterizado; sin embargo, la evidencia sugiere que están involucradas modificaciones postraduccionales de la proteína HTT y otras proteínas río arriba y río abajo de las vías de señalización neuronal. La determinación y caracterización de estas modificaciones postraduccionales son fundamentales para comprender los mecanismos que actúan en la EH, definir mejor las posibles dianas terapéuticas y abre el desafío a desarrollar nuevos enfoques y métodos. Incluir en estos mecanismos la caracterización de la agregación de la HTT y los eventos celulares que involucran a la EH, nos acercará a comprender cómo la expresión de HTT mutante que contiene estos trectos de poliglutaminas afecta la homeostasis celular que perturba las funciones celulares, la regulación neuroinflamatoria, neurotoxicidad, la alteraciones de las vías mitocondriales y metabólicas, así su papel en la regulación de la expresión de otros genes; y que finalmente, conduce a la muerte celular [65-68].

8.7 Envejecimiento y enfermedad de Huntington

A pesar de que la secuencia de la proteína HTT está altamente conservada a lo largo de la evolución, el tracto poliQ en el exón 1 no lo es. Esto sugiere que la HTT puede tener un papel en la modulación fina de las funciones de HTT y ha aparecido como resultado de la evolución relativamente reciente [6].

Los fragmentos de HTT expandidos con poliglutamina (poliQ) y codificados por el exón 1, forman agregados supramoleculares grandes e insolubles con una propensión cada vez mayor para autoensamblarse a medida que aumenta el tracto expandido; sin

embargo, el mecanismo subyacente por el cual el poliQ impulsa la toxicidad y la naturaleza precisa de los agregados tóxicos siguen siendo sujetos de investigación activa. El expandido poliQ es el factor principal, más no el único, en el curso de la EH como se expondrá a continuación, al afectar el Sistema de Ubiquitina-Proteosoma y la autofagia, así como también por la traducción RAN (por las siglas en inglés de *repeat-associated non-AUG*) y los fragmentos de mHTT tóxicos [6].

Aún no se ha determinado una relación directa de causa-efecto entre la mutación del gen *HTT* (la expansión de poliglutaminas; mHTT) y la disfunción neuronal que llevan a la enfermedad. La evidencia ha demostrado parcialmente que la ganancia tóxica de funciones de mHTT, que incluye la formación de agregados de esta proteína mutante, desregulación transcripcional, metabolismo energético defectuoso y aumento importante en el estrés oxidativo nuclear, citoplasmático y mitocondrial, así como daño al ADNn y al ADNmt; son procesos involucrados en el envejecimiento celular y compartidos en la patogenia de la EH [69].

La disfunción mitocondrial parece ser una característica central asociada con la patogénesis de la EH que ocurre en el cerebro, el músculo esquelético e incluso fibroblastos de pacientes con EH (explicando los síntomas neuropsiquiátricos y sistémicos) y está directamente causado por el estrés oxidativo inducido por mHTT [70].

Así, en un contexto amplio del panorama de la EH, el control redox, la función mitocondrial y la reparación del ADN, ocasionados o resultantes del acúmulo de poliQ de mHTT, se han definido como el marco fisiopatológico de la enfermedad y como los principales modificadores genéticos de la edad de inicio de la enfermedad [4] aunque se conoce que no son los únicos factores relacionados.

A pesar de que la patogenia de la EH no se conoce por completo, los eventos moleculares desencadenados aparentemente por el tracto de poliQ expandido, así como como la agregación de proteínas, la disfunción mitocondrial la desregulación transcripcional y la transcripción del ARN (no dependiente de codón de inicio) se han relacionado con la patogénesis de la enfermedad [4, 70], además de ser procesos comunes con otras patologías neurodegenerativas y con procesos de envejecimiento celular.

8.8 Cambios celulares

Una característica específica del envejecimiento celular es la alteración de la capacidad proliferativa; *in vitro*, las células que expresan mHTT tienen una tasa de proliferación celular mayor, pero difieren en su morfología, crecimiento y diferenciación, lo que sugiere que la proliferación anormal es una característica temprana de la patología de la EH directamente asociada a mHTT [70]; al momento solo existe evidencia *in vitro* y en modelos animales, careciendo de evidencia en humanos afectados.

Posterior a la proliferación, y durante las primeras etapas de la enfermedad, se cree que la expansión de poliQ es la causa principal de la neurodegeneración en el cuerpo estriado y, a medida que avanza la enfermedad, se extiende a otras regiones del cerebro [71].

Lo anterior podría explicarse porque la evidencia experimental apunta a que mHTT afecta a varias proteínas involucradas en la función sináptica, específicamente a aquellas involucradas en la exocitosis y endocitosis. Lo anterior resulta en una transmisión sináptica anormal y posible transmisión de mHTT causando un efecto de “semilla” en las neuronas postsinápticas [71] similar a otras proteinopatías como las sinucleinopatías,

taupatías y enfermedades priónicas. Los agregados de mHTT pueden autopropagarse por excitotoxicidad, impulsando la progresión de la EH y, de acuerdo con las vías involucradas en el control motor, explicar los hallazgos anatómicos propios de la enfermedad [72].

La proteína wHTT en su forma soluble, se distribuye ampliamente en el citoplasma e interactúa directamente con las membranas de fosfolípidos, ocasionando un aumento de la permeabilidad de la membrana; mientras que las estructuras fibrilares de la proteína mtHTT disminuyen la permeabilidad de ésta, sugiriendo que la disfunción del tráfico de membranas mediado por mtHTT podría ser una de las principales causas de neurotoxicidad en la EH [70]. De manera consistente, se ha demostrado que el mHTT provoca citotoxicidad a través de múltiples vías: acúmulo de ARNm tóxicos y antisentido, ganancia de función tóxica/pérdida de la función normal de la proteína y acúmulo de péptidos insolubles no degradables. Ésta puede agruparse en toxicidad nuclear, que afecta la transcripción de genes; y toxicidad citoplásmica, que aumenta el estrés oxidativo, alterando importantemente los organelos membranosos, especialmente a la mitocondria y al tráfico de neurotransmisores a nivel sináptico, ocasionando daño al ADN, acúmulo de ROS, senescencia neuronal, muerte celular y excitotoxicidad que perpetúa el daño a neuronas adyacentes [5].

La pérdida de funciones de la proteína wHTT, conlleva a menor traducción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por las siglas en inglés de *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), disminución en el transporte de vesículas, y la modulación de la autofagia. Además, la biogénesis, la dinámica, el tráfico y la mitofagia de las mitocondrias se altera, lo que resulta en una escasez de energía, traducida como disminución local de

ATP [69], fenómeno que se acentúa con el secuestro de ATP ocasionado por el agotamiento de proteínas chaperonas dependientes de ATP, como se explica más adelante. Lo anterior afecta el UPS (una de las tres principales formas de degradación de proteínas) cuya función, debido a su naturaleza altamente dependiente de energía, es vulnerable a diversas agresiones y al estrés oxidativo que pueden generarse durante el envejecimiento o ser causados por proteínas tóxicas o mal plegadas en enfermedades neurodegenerativas [5].

En comparación con la vía de la autofagia-lisosoma que degrada principalmente proteínas de vida larga y orgánulos degenerados o senescentes, el UPS elimina la mayoría de las proteínas solubles, tanto en el citoplasma como en el núcleo, y juega un papel clave en la degradación de proteínas de vida corta y mal plegadas como la mHTT, a través de la ubiquitinación y proteínas chaperonas, ambas dependientes de ATP [5].

El mHTT también altera proteínas como la calmodulina, la proteína asociada a huntingtina (HAP-1); las proteínas 1 y 2 que interactúan con huntingtina (HIP-1 e HIP-2); HYP-A, HYPC y HYP-B, y p53, asociadas al tráfico de membranas, con la consiguiente desregulación de la endocitosis y reciclaje de vesículas sinápticas, lo que conduce a una expresión reducida de la proteína receptora de la proteína de unión al factor N-etilmaleimida sensible; la proteína 25 asociada al sinaptosoma; la complexina II y la rabfilina 3a (una proteína que interactúa con Rab3a). Todas estas alteraciones en las proteínas motoras y los microtúbulos, junto con el transporte de BDNF atenuado, resultan en la pérdida del soporte neurotrófico [71].

En pacientes con EH, se ha encontrado que la expresión reducida de BDNF se correlaciona con déficits de aprendizaje y memoria dependientes del hipocampo [71].

En la EH, las neuronas espinosas medianas gabaérgicas (MSN, por las siglas en inglés de *medium spiny projection neuron*) del cuerpo estriado y otras regiones de la corteza, muestran una vulnerabilidad específica a la excitotoxicidad de mHTT, lo que resulta en la muerte neuronal en contraste con la resistencia de las interneuronas colinérgicas ricas en diaforasa/NO sintetasa de NADPH. Por lo anterior, tanto la pérdida neuronal específica como los cambios pre y postsinápticos, juegan un papel importante en la patogénesis de la EH [71].

También se ha propuesto que otros eventos excitotóxicos como el estrés oxidativo, los cambios en el metabolismo energético y la disfunción de la mitocondria desempeñan un papel importante en la fisiopatología y envejecimiento celular en la EH [71].

8.9 Cambios moleculares

Un fenómeno importante en el envejecimiento normal es el acortamiento de los telómeros, fenómeno que en varios procesos patológicos se ve acelerado. Recientemente, en la EH se ha observado este fenómeno [73] sin que haya correlaciones clínicas importantes con la evolución de la enfermedad, sin embargo, en sujetos presintomáticos este fenómeno pudiera ser un biomarcador para estimar el tiempo previo al inicio clínico de la EH [74].

A menudo se ha planteado la hipótesis de que la agregación de proteínas es una causa de neurodegeneración en la EH, pero es probable que la agregación sea una consecuencia posterior del agotamiento de energía mediado por ROS, ya que las proteínas chaperonas dependientes de ATP luchan por mantener la estructura y calidad

de las proteínas en condiciones de estrés oxidativo [4], agotando con mayor velocidad la energía de la célula y precipitando la pérdida neuronal y propagación de la enfermedad.

La investigación se ha centrado principalmente en los fenotipos aberrantes causados por el poliQ expandido de mHTT y los agregados proteicos que originan la acumulación de oligómeros, fibrillas o agregados más grandes hechos de fragmentos polimórficos de la cola N-terminal de mHTT. Aunque no se ha aclarado adecuadamente la naturaleza precisa de los agregados tóxicos, el aumento del tracto poliQ es sin duda parte de los eventos cruciales en la aparición de la EH [6] y en general es un proceso dependiente de la edad [5]. Éste genera fragmentos proteicos aberrantes, tanto por el clivaje de mHTT como por la producción de ARNm y péptidos sin sentido y antisentido, originados por la transcripción de ARNm no dependiente de codón de inicio (transcripción RAN por sus siglas en inglés), y que es un proceso común a otras enfermedades por expansión de microsatélites.

La mHTT y los transcritos no funcionales relacionados, sufren escisión N-terminal formando fragmentos poliQ que se oligomerizan para formar agregados fibrilares en el citoplasma y núcleo de las neuronas, allí forman cuerpos de inclusión entrelazándose entre sí mediante enlaces de hidrógeno similares a agregados amiloides. En la EH, la agregación axonal de mHTT y ARNm sin sentido o antisentido nuclear (productos de RAN) ocurre antes de la aparición de un fenotipo neurológico evidente [71]; sin embargo, parece no ser el primer evento patogénico que lleva a la aparición de la enfermedad.

El cerebro es una región de enorme consumo de energía por parte del metabolismo aeróbico, y una consecuencia inevitable es la producción de ROS, que causa estrés oxidativo y daño al ADN [4]. Los niveles más altos de peroxidación lipídica en la etapa

presintomática y sintomática, seguidos de niveles elevados de ROS, indican que el estrés oxidativo está aumentado en la EH, aunque aún no se ha establecido si es la causa o la consecuencia de los mecanismos degenerativos primarios [70].

En la EH, las alteraciones metabólicas adicionales que surgen como respuesta homeostática compensatoria a las restricciones en la producción de energía, como la estimulación de la oxidación de ácidos grasos (FA), podrían exacerbar la disfunción mitocondrial. La sobrecarga de FA podría empeorar el deterioro mitocondrial con un aumento de la producción de ROS [69].

Existen vías de señalización crítica entre el daño del ADN y las mitocondrias (involucrando ATM, PINK1 y PARP, entre otras proteínas); su interrupción ocasiona diferentes enfermedades neurológicas, con la característica común de ser de aparición tardía y acumular daño al ADN que conlleva a la senescencia y muerte celular precoz [4].

El nexo entre la producción aumentada de ROS, secundaria a la disfunción mitocondrial presente en la enfermedad y las alteraciones en la reparación de ADN, se encuentra en la N6-furfuriladenina (N6FFA, o kinetina); un metabolito producto de reparación del ADN de la adenosina dañada por ROS. Este se produce normalmente tras la escisión de las bases de adenosina dañadas, y puede reciclarse localmente mediante recuperadores de nucleótidos y fosforilarse para producir trifosfato de potasio (KTP, por las siglas en inglés de *potassium tripolyphosphate*), un "neo-sustrato" que solo puede ser utilizado como donante de fosfato por quinasas específicas presentes en los núcleos, reemplazando al ATP faltante [4].

La acumulación de daño en el ADN como resultado de una reparación inadecuada podría causar neurodegeneración, aunque ha sido difícil discriminar entre esta hipótesis y la acumulación de daño en el ADN causado por otras disfunciones celulares patológicas que ocurren simultáneamente en la enfermedad [70].

Ahora se reconoce que, al igual que la mHTT, muchas de las proteínas con expansiones de microsatélites también tienen funciones directas en la respuesta al daño del ADN. Estas observaciones abogan por un mecanismo patogénico común en el que los aumentos de ROS relacionados con la edad, sobrecargan la maquinaria de reparación del ADN neuronal debido a déficits en distintos genes que contienen microsatélites expandidos; lo que lleva a la muerte de poblaciones neuronales específicas y culmina en enfermedades neurológicas con síntomas superpuestos, como las ataxias espinocerebelosas (SCAs) o el temblor ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS) que comparten como mecanismos primarios la alteración del sistema UPS, la transcripción RAN y el daño mitocondrial [4].

La reparación subóptima del daño del ADN nuclear puede explicar fenotipos de EH adicionales observados durante mucho tiempo. Tras la detección del daño del ADN, las polimerasas de poli ADP-ribosa (PARP) introducen NAD⁺ en las reservas celulares para generar cadenas de poli ADP-ribosa (PAR), que actúan como estructuras de reclutamiento para factores de reparación del ADN, pero por causa del agotamiento de ATP, falla mitocondrial y crisis energética a través de los mecanismos expuestos, este sistema falla y el daño al material genético se acumula [4].

La fosforilación reversible de las proteínas modula las características fisicoquímicas de una manera altamente específica en diversas proteínas, enzimas y receptores. Se

conoce que la wHTT presenta propiedades proapoptóticas, mismas que la mHTT pierde por la fosforilación de la serina 421 por la proteína cinasa B (Akt/PKB) y el factor de crecimiento similar a la insulina (PKB). La regulación a la baja constante de la actividad de fosforilación de Akt durante la progresión de la enfermedad, se considera parte de la fisiopatología de la enfermedad y está relacionada con los efectos del envejecimiento debido a la muerte celular de las neuronas estriatales y a la depuración disminuida de mHTT alterado por UPS [6].

Como se mencionó previamente, en condiciones de agotamiento de ATP, el KTP actúa como un donante de fosfato alternativo para CK2 y activa la maquinaria de reparación del ADN; es un mecanismo de retroalimentación positiva que se amortigua naturalmente a medida que se repara el ADN. La expansión de mHTT altera su papel en la reparación del ADN sofocando la escisión de N6FFA; por lo que la señalización de KTP, la fosforilación de CK2 y los factores de reparación del ADN liderados por N17-HTT se inhiben y el daño del ADN no se repara [4].

Además de la acción de la N6FFA en la reparación del daño del ADN a través de CK2, el KTP recuperado de la N6FFA también puede ser utilizado por la cinasa 1 inducida por PTEN (PINK1), y apunta a una posible conexión entre patologías neurodegenerativas como la patología de la EH y la enfermedad de Parkinson [4].

Como se mencionó previamente, estudios funcionales han proporcionado evidencia de que los agregados de mHTT poseen actividad de “semilla” y se propagan de una célula a otra, lo que sugiere que la “semilla proteopática” de mHTT en cerebros de pacientes con EH impulsa la patogénesis, sin embargo, no es claro si mHTT u otras especies de agregados (es decir, pequeños oligómeros y fibrillas derivadas de mHTT) causan el

efecto “semilla” y si son directamente responsables de la disfunción y la neurodegeneración en la enfermedad [72].

El comportamiento de los agregados poliQ intracelulares y su propagación por las sinapsis (mediada por eventos de excitotoxicidad) explica en parte, por qué la neuropatología y la atrofia tisular asociada no aparecen al azar en todo el cerebro, sino que progresan a lo largo de redes neuronales en los ganglios basales, especialmente en las neuronas estriatales [71, 72].

Los agregados de mHTT en los axones de las MSN interrumpen el transporte axonal de proteínas y neurotransmisores (principalmente GABA), lo que provoca la interrupción de la transmisión del impulso nervioso en vías neuroanatómicas relacionadas y la muerte neuronal, lo que conduce a la neurodegeneración [71].

De esta manera, la expresión y acúmulo de mtHTT, conduce a disfunción y degeneración celular mediante la alteración de proteínas de unión al ARN asociadas a los gránulos de estrés como la proteína activadora de GTPasa, la proteína 1 de unión al dominio de homología 3 (SH3) de Src y la proteína 1 asociada a la proliferación y activación citoplasmática (Caprin-1) [71]; donde, sumado al estrés oxidativo, conforman uno de los actores clave en la progresión de la enfermedad [70].

Las células eucariotas tienen dos rutas principales para eliminar agregados proteicos mal plegados o tóxicos: las rutas UPS y la autofagia-lisosoma [5].

En términos generales, los agregados poliQ alteran el sistema UPS, la función mitocondrial, la homeostasis del Ca^{2+} , las interacciones proteína-proteína, la función

proteosomal y el transporte vesicular de proteínas, incluidos los receptores de neurotransmisores, lo que finalmente da como resultado la muerte neuronal [71].

Los agregados de proteínas no degradables y las proteínas reticuladas pueden unirse al UPS, lo que hace que la degradación de otras proteínas mal plegadas y dañadas sea menos eficiente. En consecuencia, la inhibición del UPS tiene efectos dramáticos sobre los procesos de envejecimiento y viabilidad celular [5].

Todos estos cambios patológicos convergen en un tema común, emergente en la EH como un mecanismo unificador de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con la edad: la reparación defectuosa del daño del ADN [4].

La actividad del UPS a menudo permanece en un nivel alto, mientras que la autofagia basal ocurre constitutivamente a niveles bajos en las células, para el desempeño de funciones homeostáticas; la función UPS, por consiguiente, puede ser más importante para eliminar las proteínas mal plegadas en el núcleo [5].

Los vínculos entre los defectos de reparación del ADN y las enfermedades neurodegenerativas se conocen desde hace muchos años [70].

La wtHTT (proteína HTT silvestre) forma parte de un complejo de reparación de ADN vinculado a la transcripción (TCR), que incluye: la subunidad A de la ARN polimerasa II (POLR2A); factores de transcripción básicos, PNKP, ATXN3, ADN ligasa 3 (LIG 3); y la unión de elementos de respuesta de AMP cíclico (CREB) (CBP, histona acetiltransferasa). Este complejo tiene la función de detectar lesiones en la hebra de ADN molde y facilitar su reparación durante el proceso de elongación transcripcional. La expansión de poliQ en mHTT (proteína HTT variante o mutada) altera las actividades

proteicas de PNKP y ATXN3, lo que resulta en su función deficiente y la subsecuente acumulación de lesiones en el ADN, especialmente en genes transcripcionalmente activos. Esto desencadena una activación inusual de la vía de señalización p53 dependiente de ATM y, como consecuencia, induce apoptosis debido al daño acumulado en el ADN [75].

La extensión del plegamiento incorrecto y la agregación de proteínas se correlaciona con la longitud de los tractos poliQ. Los fenotipos neurológicos más graves a menudo tienen una acumulación más temprana de fragmentos de mHTT N-terminales en el estriado [5].

La disfunción mitocondrial es característica de la EH debido a que se ha observado que la mHTT afecta la función y la morfología mitocondrial, lo anterior condujo en un principio a suponer una interacción directa y efecto de la mHTT como causa primaria. Sin embargo, una hipótesis alternativa sostiene que la disfunción mitocondrial puede explicarse por una función subóptima de la mHTT en la reparación del ADN nuclear, lo que lleva a una hiperpolarización en las neuronas con alta carga de ROS del cuerpo estriado [76]. Esto coloca al daño del ADN nuclear corriente arriba en la fisiopatología de la EH y explica el déficit mitocondrial como consecuencia, junto con otros cambios observados, como la falla del proteosoma. [4, 77].

El aumento en el daño del ADN parece acelerarse con la edad de las células de pacientes con EH, debido a que la expresión de los fragmentos de poliQ de mtHTT induce una vía de respuesta al daño del ADN que precede a la aparición de agregados de HTT detectables [70]. De esta manera, la expresión de mtHTT no solo causa daño al ADN, sino que lo promueve al alterar los componentes de la vía de su reparación [70]. A manera de un aparente mecanismo de compensación, las células del paciente con EH muestran

una regulación positiva de NEIL3 que codifica la proteína capaz de reparar el ADN dañado por el estrés oxidativo en la vía de reparación por escisión de bases (BER) [70].

Dentro de los cambios epigenéticos y de modificación postranscripcional de las proteínas, se puede observar que los primeros 17 aminoácidos de wHTT previos al tracto de poliQ, denominados dominio N17, normalmente presentan las serinas 13 y 16 (S13 y S16, respectivamente) en estado fosforilado, mientras que en mHTT están hipofosforiladas [4]; estas regiones son factores críticos en el inicio de la EH [6].

Dentro de la región N17, la metionina 8 (M8) actúa como un sensor de ROS, cuya sulfoxidación conduce a la separación de la huntingtina del retículo endoplásmico, la fosforilación de S13 y S16 y a la translocación de la huntingtina al núcleo. Esto vincula el estrés asociado a la edad con la fosforilación modificadora de la enfermedad del dominio N17 de huntingtina [4].

En la EH, las vías de señalización dopaminérgicas y glutamatérgicas actúan sinérgicamente para aumentar la sensibilidad de los MSN estriatales a la toxicidad de mHtt, a través de la movilización elevada de calcio intracelular y de la vía de señalización de Cdk5 desregulada [71].

Se ha descubierto que las MSN gabaérgicas y las interneuronas de parvalbúmina son más propensas a la neurodegeneración, debido principalmente a la liberación excesiva de glutamato de los terminales corticales y talámicos, que desencadenan la señalización proapoptótica a través de los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA). Estos últimos provocan la sobreactivación de sus receptores, despolarización prolongada de la membrana neuronal, liberación excesiva de Ca^{2+} , fallo energético mitocondrial y aumento

en ROS [71]. Como se ve, la senescencia y daño neuronal por mHTT presenta múltiples vías interrelacionadas que, a su vez, producen retroalimentación positiva que perpetúa el daño, acelerándose este durante el curso de la enfermedad.

8.10 Conclusiones

La EH es un padecimiento neuropsiquiátrico crónico y degenerativo que afecta principalmente a adultos jóvenes, ocasionando una cascada de procesos patológicos en las vías estriatales neuronales que se propaga a diversas zonas del cerebro, lo que explica sus manifestaciones clínicas.

Es una enfermedad sistémica donde los mecanismos de reparación del ADN, la regulación de la expresión de diversos genes, el mantenimiento del metabolismo energético, la depuración de proteínas tóxicas y el equilibrio de ROS se altera, causando envejecimiento selectivo y acelerado, principalmente en el sistema nervioso central.

Al momento, la EH se considera una enfermedad incurable, aunque diversas terapias se encuentran en investigación; sin embargo, el tratamiento de los síntomas, así como el diagnóstico precoz y el asesoramiento genético es indispensable para la atención integral del paciente.

Bibliografía

1. Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. *Brain*. 2016;139: 2326-33.

2. Warby SC, Visscher H, Collins JA, Doty CN, Carter C, Butland SL, et al. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet.* 2011;19: 561-6.
3. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153: 1194-217.
4. Maiuri T, Bowie LE, Truant R. DNA Repair Signaling of Huntingtin: The Next Link Between Late-Onset Neurodegenerative Disease and Oxidative DNA Damage. *DNA Cell Biol.* 2019;38: 1-6.
5. Li XJ, Li S. Proteasomal dysfunction in aging and Huntington disease. *Neurobiol Dis.* 2011;43: 4-8.
6. Caterino M, Squillaro T, Montesarchio D, Giordano A, Giancola C, Melone MAB. Huntingtin protein: A new option for fixing the Huntington's disease countdown clock. *Neuropharmacology.* 2018;135: 126-138.
7. Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet.* 1993;4: 387-92.
8. Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2009;8: 791-801.
9. Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79: 874-80.

10. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5: 40.
11. Alonso ME, Ochoa A, Boll MC, Sosa AL, Yescas P, Lopez M, et al. Clinical and genetic characteristics of Mexican Huntington's disease patients. *Mov Disord.* 2009;24: 2012-5.
12. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord.* 1996;11: 136-42.
13. Novak MJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease. *BMJ.* 2010;340: c3109.
14. Walker RH. Chorea. *Continuum (Minneap Minn).* 2013;19: 1242-63.
15. Gordon AM, Quinn L, Reilmann R, Marder K. Coordination of prehensile forces during precision grip in Huntington's disease. *Exp Neurol.* 2000;163: 136-48.
16. Dorsey ER, Beck CA, Darwin K, Nichols P, Brocht AF, Biglan KM, Shoulson I, Huntington Study Group CI. Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurol.* 2013;70: 1520-30.
17. van de Zande NA, Massey TH, McLauchlan D, Pryce Roberts A, Zutt R, Wardle M, Payne GC, et al. Clinical characterization of dystonia in adult patients with Huntington's disease. *Eur J Neurol.* 2017;24: 1140-1147.
18. Robins Wahlin TB. To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. *Patient Educ Couns.* 2007;65: 279-87.
19. Heemskerk AW, Roos RA. Aspiration pneumonia and death in Huntington's disease. *PLoS Curr.* 2012;4: RRN1293.

21. Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease: A Review of the Literature and Meta-Analysis. *PLoS Curr.* 2012;4: e4f8606b742ef3.
21. Quarrell OW, Nance MA, Nopoulos P, Paulsen JS, Smith JA, Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2013;3.
22. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013;12: 637-49.
23. Codori AM, Slavney PR, Rosenblatt A, Brandt J. Prevalence of major depression one year after predictive testing for Huntington's disease. *Genet Test.* 2004;8: 114-9.
24. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001;14: 219-26.
25. van Duijn E, Craufurd D, Hubers AA, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, et al, Landwehrmeyer GB, European Huntington's Disease Network Behavioural Phenotype Working G. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85: 1411-8.
26. Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, Craufurd D, Rickards H, Bernhard Landwehrmeyer G, et al. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord.* 2013;151: 248-58.
27. Dumas EM, van den Bogaard SJ, Middelkoop HA, Roos RA. A review of cognition in Huntington's disease. *Front Biosci (Schol Ed).* 2013;5: 1-18.

28. Novak MJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol.* 2011;98: 297-323.
29. Julayanont P, Heilman KM, McFarland NR. Early-Motor Phenotype Relates to Neuropsychiatric and Cognitive Disorders in Huntington's Disease. *Mov Disord.* 2020;35: 781-788.
30. Papoutsis M, Labuschagne I, Tabrizi SJ, Stout JC. The cognitive burden in Huntington's disease: pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Mov Disord.* 2014;29: 673-83.
31. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007;369: 218-28.
32. Klapstein GJ, Fisher RS, Zanjani H, Cepeda C, Jokel ES, Chesselet MF, Levine MS. Electrophysiological and morphological changes in striatal spiny neurons in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *J Neurophysiol.* 2001;86: 2667-77.
33. Vonsattel JP, Keller C, Del Pilar Amaya M. Neuropathology of Huntington's disease. *Handb Clin Neurol.* 2008;89: 599-618.
34. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12: 366-75.
35. Albin RL, Reiner A, Anderson KD, Penney JB, Young AB. Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. *Ann Neurol.* 1990;27: 357-65.
36. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998;57: 369-84.

37. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP, Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1985;44: 559-77.
38. Hobbs NZ, Pedrick AV, Say MJ, Frost C, Dar Santos R, Coleman A, et al. The structural involvement of the cingulate cortex in premanifest and early Huntington's disease. *Mov Disord.* 2011;26: 1684-90.
39. Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Jones R, et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10: 31-42.
40. Dumas EM, van den Bogaard SJ, Ruber ME, Reilman RR, Stout JC, Craufurd D, et al. Early changes in white matter pathways of the sensorimotor cortex in premanifest Huntington's disease. *Hum Brain Mapp.* 2012;33: 203-12.
41. Unschuld PG, Joel SE, Liu X, Shanahan M, Margolis RL, Biglan KM, et al. Impaired cortico-striatal functional connectivity in prodromal Huntington's Disease. *Neurosci Lett.* 2012;514: 204-9.
42. Hohenfeld C, Werner CJ, Reetz K. Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *Neuroimage Clin.* 2018;18: 849-870.
43. Fazio P, Paucar M, Svenningsson P, Varrone A. Novel Imaging Biomarkers for Huntington's Disease and Other Hereditary Chorea. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18: 85.

44. Wanker EE, Ast A, Schindler F, Trepte P, Schnoegl S. The pathobiology of perturbed mutant huntingtin protein-protein interactions in Huntington's disease. *J Neurochem.* 2019;151: 507-519.
45. Lontay B, Kiss A, Virag L, Tar K. How Do Post-Translational Modifications Influence the Pathomechanistic Landscape of Huntington's Disease? A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
46. Li H, Liu J, Wu K, Chen Y. Insight into role of selection in the evolution of polyglutamine tracts in humans. *PLoS One.* 2012;7: e41167.
47. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 2011;10: 83-98.
48. Pandey M, Rajamma U. Huntington's disease: the coming of age. *J Genet.* 2018;97: 649-664.
49. Rosenblatt A, Liang KY, Zhou H, Abbott MH, Gourley LM, Margolis RL, et al. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology.* 2006;66: 1016-20.
50. Rosenblatt A, Kumar BV, Mo A, Welsh CS, Margolis RL, Ross CA. Age, CAG repeat length, and clinical progression in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2012;27: 272-6.
51. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell.* 1993;72: 971-83.

52. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1049: 1-28.
53. Ramos EM, Cerqueira J, Lemos C, Pinto-Basto J, Alonso I, Sequeiros J. Intergenerational instability in Huntington disease: extreme repeat changes among 134 transmissions. *Mov Disord.* 2012;27: 583-5.
54. Jama M, Millson A, Miller CE, Lyon E. Triplet repeat primed PCR simplifies testing for Huntington disease. *J Mol Diagn.* 2013;15: 255-62.
55. Bean L, Bayrak-Toydemir P. American college of medical genetics and genomics standards and guidelines for clinical genetics laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. *Genet Med.* 2014;16.
56. Chheda P, Chanekar M, Salunkhe Y, Dama T, Pais A, Pande S, Bendre R, Shah N. A Study of Triplet-Primed PCR for Identification of CAG Repeat Expansion in the HTT Gene in a Cohort of 503 Indian Cases with Huntington's Disease Symptoms. *Mol Diagn Ther.* 2018;22: 353-359.
57. De Luca A, Morella A, Consoli F, Fanelli S, Thibert JR, Statt S, Latham GJ, Squitieri F. A Novel Triplet-Primed PCR Assay to Detect the Full Range of Trinucleotide CAG Repeats in the Huntingtin Gene (HTT). *Int J Mol Sci.* 2021;22.
58. Zhao M, Cheah FSH, Chen M, Lee CG, Law HY, Chong SS. Improved high sensitivity screen for Huntington disease using a one-step triplet-primed PCR and melting curve assay. *PLoS One.* 2017;12: e0180984.

59. Sermon K, Seneca S, De Rycke M, Goossens V, Van de Velde H, De Vos A, et al. PGD in the lab for triplet repeat diseases - myotonic dystrophy, Huntington's disease and Fragile-X syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;183 Suppl 1: S77-85.
60. Hong EP, MacDonald ME, Wheeler VC, Jones L, Holmans P, Orth M, et al. Huntington's Disease Pathogenesis: Two Sequential Components. *J Huntingtons Dis.* 2021;10: 35-51.
61. Sun YM, Zhang YB, Wu ZY. Huntington's Disease: Relationship Between Phenotype and Genotype. *Mol Neurobiol.* 2017;54: 342-348.
62. Podvin S, Reardon HT, Yin K, Mosier C, Hook V. Multiple clinical features of Huntington's disease correlate with mutant HTT gene CAG repeat lengths and neurodegeneration. *J Neurol.* 2019;266: 551-564.
63. Ellis N, Tee A, McAllister B, Massey T, McLauchlan D, Stone T, et al. Genetic Risk Underlying Psychiatric and Cognitive Symptoms in Huntington's Disease. *Biol Psychiatry.* 2020;87: 857-865.
64. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2018;25: 24-34.
65. Santiago JA, Bottero V, Potashkin JA. Dissecting the Molecular Mechanisms of Neurodegenerative Diseases through Network Biology. *Front Aging Neurosci.* 2017;9: 166.
66. Tabrizi SJ, Ghosh R, Leavitt BR. Huntingtin Lowering Strategies for Disease Modification in Huntington's Disease. *Neuron.* 2019;102: 899.

67. Bowerman M. Recent Advances and Future Perspectives in the Development of Therapeutic Approaches for Neurodegenerative Diseases. *Brain Sci.* 2020;10.
68. Wright GEB, Black HF, Collins JA, Gall-Duncan T, Caron NS, Pearson CE, Hayden MR. Interrupting sequence variants and age of onset in Huntington's disease: clinical implications and emerging therapies. *Lancet Neurol.* 2020;19: 930-939.
69. Di Cristo F, Finicelli M, Digilio FA, Paladino S, Valentino A, Scialo F, et al. Meldonium improves Huntington's disease mitochondrial dysfunction by restoring peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha expression. *J Cell Physiol.* 2019;234: 9233-9246.
70. Smatlikova P, Askeland G, Vaskovicova M, Klima J, Motlik J, Eide L, Ellederova Z. Age-Related Oxidative Changes in Primary Porcine Fibroblasts Expressing Mutated Huntingtin. *Neurodegener Dis.* 2019;19: 22-34.
71. Essa MM, Moghadas M, Ba-Omar T, Walid Qoronfleh M, Guillemin GJ, Manivasagam T, et al. Protective Effects of Antioxidants in Huntington's Disease: an Extensive Review. *Neurotox Res.* 2019;35: 739-774.
72. Ast A, Buntru A, Schindler F, Hasenkopf R, Schulz A, Brusendorf L, et al. mHTT Seeding Activity: A Marker of Disease Progression and Neurotoxicity in Models of Huntington's Disease. *Mol Cell.* 2018;71: 675-688 e6.
73. Perez Grovas-Saltijeral A, Ochoa-Morales A, Miranda-Duarte A, Martinez-Ruano L, Jara-Prado A, Camacho-Molina A, Hidalgo-Bravo A. Telomere length analysis on leukocytes derived from patients with Huntington Disease. *Mech Ageing Dev.* 2020;185: 111189.

74. Scarabino D, Veneziano L, Peconi M, Frontali M, Mantuano E, Corbo RM. Leukocyte telomere shortening in Huntington's disease. *J Neurol Sci.* 2019;396: 25-29.
75. Gao R, Chakraborty A, Geater C, Pradhan S, Gordon KL, Snowden J, et al. Mutant huntingtin impairs PNKP and ATXN3, disrupting DNA repair and transcription. *Elife.* 2019;8.
76. Zhou Y, Zhen Y, Wang G, Liu B. Deconvoluting the Complexity of Reactive Oxygen Species (ROS) in Neurodegenerative Diseases. *Front Neuroanat.* 2022;16: 910427.
77. Korovesis D, Rubio-Tomas T, Tavernarakis N. Oxidative Stress in Age-Related Neurodegenerative Diseases: An Overview of Recent Tools and Findings. *Antioxidants (Basel).* 2023;12.

Capítulo 9

Envejecimiento y esquizofrenia

Adriana Iturbide Beltrán, Nancy Monroy Jaramillo

Introducción

El envejecimiento fisiológico en el humano comienza después de los 60 años. En 1968 se documentó por primera vez que los pacientes con esquizofrenia (ESQ), en apariencia física, lucían de mayor edad cronológica (más añosos) que sus controles pareados [1]. Actualmente, diversos estudios apoyan la hipótesis de que la ESQ es un síndrome de envejecimiento acelerado [2–6], lo que indica la vulnerabilidad de los pacientes a experimentar procesos propios del envejecimiento antes y/o a un ritmo más acelerado.

Sin embargo, los resultados al respecto no son concluyentes, y esto en parte se explica por la falta de inclusión de las variables de confusión y modificadoras en el diseño y el análisis de los experimentos. Además, la ESQ es una enfermedad clínicamente heterogénea, donde podrían existir subgrupos patofisiológicos. Por ejemplo, a los pacientes con ESQ que presentan falta de motivación y retraimiento social de manera duradera (>1 año) tienen mayor inflamación e intolerancia a la glucosa (medidas relacionadas con el envejecimiento), en comparación con los pacientes sin estos síntomas prevalecientes [3,4,6,7].

9.1 Características clínicas de la esquizofrenia

La ESQ es un trastorno complejo con múltiples síntomas que pueden agruparse en tres dominios principales: síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas cognitivos (tabla

9.1). Tiene una prevalencia a lo largo de la vida de ~1% [8], con un inicio típicamente en la adultez temprana [9].

Tabla 9.1. Dominios sintomáticos de la esquizofrenia.

Síntomas positivos	Síntomas negativos	Síntomas cognitivos
<ul style="list-style-type: none"> • Delirios (creencias falsas) • Alucinaciones (errores sensoriales) 	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de motivación • Retraimiento social 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits en la memoria de trabajo • Déficits en funciones ejecutivas • Déficits en la velocidad de procesamiento

La ESQ es un tipo de trastorno psicótico. Aunque en los manuales de diagnóstico no encontramos una definición formal de “psicosis”, sus síntomas incluyen la presencia de delirios, alucinaciones, pensamiento/discurso desorganizado, comportamiento motor muy desorganizado (incluyendo catatonía) o síntomas negativos. El 60% de los casos de psicosis en los adultos mayores es de origen secundario, lo que significa que surgen a partir de afecciones de salud no mentales, y se asocian con mayores tasas de morbilidad y mortalidad cuando se comparan con la presencia de psicosis de personas jóvenes [10].

Los tratamientos antipsicóticos disponibles son efectivos contra los síntomas positivos, aunque algunos pacientes aún pueden presentar manifestaciones residuales a largo

plazo. Los síntomas negativos y cognitivos tienden a ser crónicos y responden mal a las opciones de tratamiento actuales, lo que resulta en déficits devastadores en el funcionamiento social y ocupacional [11]. Es importante distinguir los síntomas negativos de síntomas similares que son secundarios a los medicamentos o a otros trastornos de salud mental como la depresión [6].

9.2. Adultos mayores con esquizofrenia

El grupo de adultos mayores con ESQ incluye dos subgrupos: pacientes que fueron diagnosticados en la juventud y cuyo trastorno persiste siendo adultos mayores, e individuos con esquizofrenia de inicio tardío (≥ 40 años, representando 20-25% de los pacientes) [12].

Ante la tendencia mundial de una esperanza de vida más prolongada, se calcula que las personas mayores de 55 años pronto representarán al menos un cuarto de los individuos con esquizofrenia en el mundo. Actualmente, junto con otros padecimientos mentales y los trastornos por consumo de sustancias, la ESQ es la tercera causa de años vividos ajustados por discapacidad en las personas de 60 años o más. En general, los servicios de salud mental no están preparados para la atención del creciente número de personas de esta población; asimismo, sólo 1% de la literatura científica sobre ESQ se enfoca en la población de adultos mayores.

Los adultos mayores con ESQ presentan déficits tanto en la cognición general como en dominios cognitivos específicos. Los pacientes con ESQ presentan un deterioro cognitivo más acelerado en la adultez tardía en comparación con las personas sanas. Sin embargo, debe considerarse la modulación por factores ambientales, por ejemplo, se ha observado

un mayor deterioro cognitivo en adultos mayores con ESQ que viven en comunidades terapéuticas o que han pasado largos periodos institucionalizados. Esto resalta la necesidad de programas terapéuticos enfocados a la rehabilitación cognitiva de los adultos mayores con ESQ, personalizados y de acuerdo con sus necesidades y capacidades individuales [13].

La “autoconciencia de la enfermedad” (*insight*) disminuye en los adultos mayores con ESQ, se relaciona con la severidad de la enfermedad y con la función intelectual premórbida, y no parece explicarse por otras medidas cognitivas. Por lo que se considera que las intervenciones más efectivas para una adecuada conciencia de la enfermedad se deben llevar a cabo antes del inicio de la enfermedad a través de la detección de poblaciones en riesgo [14].

En la ESQ de larga evolución también debe considerarse la integración a la comunidad y el funcionamiento social. Los factores que se asocian con una mala integración a la comunidad son la presencia de síntomas depresivos, alteraciones cognitivas y la falta de servicios de salud mental. En esta etapa aún hay intervenciones que pueden realizarse, así como riesgos que pueden modificarse para brindar una mejor calidad de vida para esta población.

Un metaanálisis demostró que los adultos mayores con esquizofrenia presentan un mayor riesgo de desarrollar un trastorno neurocognitivo mayor (antes llamado demencia), además de poseer factores de riesgo adicionales como síndrome metabólico y déficits cognitivos desde etapas tempranas de la enfermedad [10,12,15].

9.3 Esquizofrenia de inicio tardío y de inicio muy tardío

La existencia de diferencias entre la esquizofrenia de inicio temprano y de inicio tardío ha sido tema de debate constante, incluso se ha considerado a la esquizofrenia de inicio tardío como una entidad diagnóstica independiente. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) en su tercera edición establecía que la esquizofrenia no podía iniciar después de los 44 años; este criterio de edad se eliminó en las ediciones subsecuentes y en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Por su parte, el Grupo Internacional de Esquizofrenia de Inicio Tardío propuso los términos de ESQ de inicio tardío para aquellas personas que debutaron con el trastorno entre los 40 y 60 años, y ESQ de inicio muy tardío para aquellos mayores de 60 años [16]. El 75-80% de los casos de ESQ son de inicio temprano y solo 20-25% corresponden a inicio tardío o muy tardío.

Aunque la ESQ de inicio tardío se considera más parecida al subtipo de inicio temprano, existen diferencias como que es más frecuente en mujeres, hay menor grado de severidad de los síntomas y menos disfunción ejecutiva en el tipo de inicio tardío. La ESQ de inicio muy tardío se distingue por su mayor frecuencia en mujeres, una mayor prevalencia de delirios de partición y de persecución, tasas más altas de alucinaciones visuales, táctiles y olfatorias, menor relación con antecedentes heredo-familiares de ESQ, y ausencia de síntomas negativos o trastornos formales del pensamiento. Las personas con ESQ de inicio tardío e inicio muy tardío presentan una mayor tasa de mortalidad en comparación con personas mayores con el trastorno de inicio temprano, principalmente por la mayor frecuencia de comorbilidades y accidentes [10, 17].

Una importante proporción de los pacientes con ESQ de inicio muy tardío puede desarrollar algún trastorno neurocognitivo mayor, aunque se desconoce si esto es propio de este subtipo de ESQ o se trata de un error diagnóstico [10, 12, 17].

Hacer el diagnóstico de ESQ de inicio tardío puede ser un verdadero reto para el clínico, ya que la presencia de alucinaciones y delirios en etapas avanzadas de la vida pueden surgir *de novo* o asociarse con trastornos del estado de ánimo, déficits sensoriales, polifarmacia, consumo de sustancias, otras enfermedades médicas o un trastorno neurocognitivo mayor. Alrededor del 10% de la población geriátrica general tiene antecedentes de síntomas psicóticos, pero muy pocos cumplen los criterios para el diagnóstico de un trastorno psicótico no afectivo [12].

Los factores de riesgo para desarrollar ESQ de inicio tardío y de inicio muy tardío son: sexo femenino, antecedentes de migración, alteraciones mayores de la estructura cerebral, diagnóstico de trastorno de la personalidad esquizoide, déficit o pérdida auditiva, bajo nivel socioeconómico y ser portador de la variante genética rs2734839 del receptor de dopamina D2 (DRD2) [10,12].

Se recomienda que, en la presencia de síntomas psicóticos en el adulto mayor, se asuma hasta probar lo contrario, que los síntomas son de origen secundario. Es importante recabar una historia clínica detallada e indagar en el inicio y progresión de los síntomas. Un inicio agudo o subagudo sugiere que los síntomas son de origen secundario; como puede ser delirium, psicosis inducida por sustancias o medicamentos, entre otros.

A la fecha, no existen signos ni biomarcadores patognomónicos de ningún trastorno psicótico primario, por lo que una adecuada anamnesis con apoyo de estudios de laboratorio y gabinete son necesarios para identificar el diagnóstico correcto [10, 17].

9.4 Genética de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico con una alta heredabilidad (estimaciones del 80%) [18]. En pacientes con ESQ se han identificado diversas variantes de número de copias como deleciones o duplicaciones (CNV, por las siglas en inglés de *copy number variants*) de fragmentos genómicos que abarcan varios genes, son altamente penetrantes, pero muy raras en frecuencia. De ellas, la deleción heterocigota de 1.5-3.0Mb en 22q11.2 (DS) es la más estudiada y la de mayor riesgo [19]. En pacientes con ESQ, 22q11.2DS tiene una prevalencia del 2%, mientras que, en personas con ESQ seleccionadas por características físicas específicas, aumenta un 32-53%; indicando un subdiagnóstico de esta entidad; es importante tenerla presente en la práctica clínica, pues los portadores tienen alto riesgo de sufrir este subtipo genético de esquizofrenia [19,20]. El 22q11.2DS presenta un fenotipo variable que está relacionado con la edad de los individuos [21] y con la presencia de otros síndromes genéticos, como el síndrome velocardiofacial [MIM# 192430] y el síndrome de DiGeorge [MIM#188400] [22].

Igualmente se han identificado variantes de secuencia en *DISC1*, *NRG1*, *DTNBP1*, *RGS4*, *KCNH2*, *COMT*, *AKT1*, y otros genes que predisponen al cerebro a desarrollar la enfermedad, aun así, estos estudios dejan sin explicar la gran mayoría de los casos de ESQ [23]. Otro factor que debe considerarse y que es apoyado por modelos epigenéticos, es la acción del medio ambiente sobre el ADN y las histonas y que contribuye a fenotipos

complejos como la ESQ [24]. A través de estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por las siglas en inglés de *genome wide association studies*) se ha logrado la identificación de factores de riesgo genéticos y vías implicadas en la arquitectura poligénica de la esquizofrenia [25–28]; sin embargo, su neurobiología sigue siendo poco conocida. También, gracias a los GWAS, se ha podido calcular el puntaje de riesgo poligénico (PRS) y se ha demostrado repetidamente que éste, derivado de un gran número de marcadores genéticos débilmente asociados, está fuertemente asociado con la enfermedad en muestras independientes y también con otras enfermedades psiquiátricas. Ello, a su vez, confirma el traslape genético de la ESQ con trastorno bipolar (TB), trastorno esquizoafectivo y trastorno depresivo mayor (MDD, por las siglas en inglés de *major depressive disorder*) [29,30].

9.5 El envejecimiento en la esquizofrenia

Un grupo de investigadores evaluó el funcionamiento sensorial, motor, cognitivo, y la edad facial en 1037 individuos seguidos desde su nacimiento hasta los 45 años. Una historia de psicopatología (incluyendo ESQ) se asoció con un envejecimiento acelerado desde una mediana edad; lo que resalta la importancia de prevenir la psicopatología y dar seguimiento a las personas con trastornos mentales para detectar signos de envejecimiento acelerado que potencialmente ayudarían a reducir las desigualdades en salud y prolongar una vida saludable de los individuos [31].

Existe evidencia de una mortalidad prematura (riesgo de mortalidad 2.5 veces mayor en pacientes vs. la población general) [32] y un aumento de la comorbilidad física en pacientes con ESQ (principalmente enfermedades cardiovasculares, diabetes, y

síndrome metabólico). Su esperanza de vida está disminuida de 15 a 20 años en comparación con la población general [33–35].

Por otro lado, son bien conocidos los efectos adversos cardíacos y metabólicos de los antipsicóticos; no obstante, su uso en los pacientes con esquizofrenia se asocia con una menor mortalidad [36]. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis encuentran un riesgo de mortalidad 30-50% menor asociado al uso de antipsicóticos en comparación con el no uso [37,38]. Una cohorte de pacientes con ESQ (n=62250) fue seguida por 20 años para analizar la morbilidad y mortalidad física de esta, en relación con el tratamiento antipsicótico. Se analizaron las principales causas de mortalidad, incluyendo enfermedad cardiovascular y suicidio. Los resultados de este estudio demostraron que el uso de antipsicóticos a largo plazo se asocia con una mortalidad sustancialmente más baja. Esto apoya que el exceso de mortalidad en ESQ podría atribuirse parcialmente al no uso de antipsicóticos [35], y que otros factores como hábitos y estilo de vida pueden tener un impacto mayor en la mortalidad [36,39,40]. Las personas con ESQ tienen una mayor prevalencia de sedentarismo, obesidad y tabaquismo [41–43]. En general, son menos propensas a recibir una farmacoterapia adecuada para hipertensión, dislipidemias y alteraciones de glucosa [44–47], ya que la atención sanitaria permanece deficiente por el estigma social contra las enfermedades mentales [36].

Esta vida útil acortada también puede explicarse en términos de un envejecimiento acelerado del cuerpo [48]. El envejecimiento biológico acelerado sucede cuando la tasa de envejecimiento biológico aumenta en comparación con el envejecimiento cronológico y ello podría explicar el aumento de la tasa de mortalidad que ocurre en pacientes adultos jóvenes [33,48–50]. Algunas enfermedades que clásicamente no están relacionadas con

el envejecimiento pueden presentar un envejecimiento segmentario o acelerar algunos aspectos del envejecimiento. Tal que, las manifestaciones clínicas de la ESQ podrían engendrar envejecimiento y éste, a su vez, generar enfermedad [6].

9.5.1 Envejecimiento y neuroimagen en esquizofrenia

Durante el proceso de envejecimiento normal y en la ESQ se producen cambios estructurales y funcionales en el cerebro. En el envejecimiento normal existe una disminución del volumen cerebral, predominantemente en la corteza frontal. Se calcula que el volumen cerebral disminuye a una tasa de 5% por década a partir de los 40 años, siendo más acelerada después de los 70 años [51].

Se ha propuesto que la ESQ es un trastorno del neurodesarrollo ya que existen evidencias de anomalías en el desarrollo cerebral en etapas tempranas del período fetal [52]; con cambios progresivos del cerebro incluso después del inicio de la psicosis [53,54], lo cual es indicativo de un trastorno de envejecimiento progresivo [55].

Por otro lado, el cerebro humano cambia a lo largo de la vida adulta del individuo y se acompaña de un deterioro general en el desempeño cognitivo. Se piensa que el envejecimiento acelerado en los pacientes con ESQ ocurre alrededor del inicio de la psicosis [2,56–59] y varios años después del inicio de la enfermedad [56].

Varios trabajos han documentado una brecha en la edad cerebral, es decir, una diferencia entre la edad estimada por neuroimagen y la edad cronológica de los pacientes con ESQ, esta diferencia tiende a cero en los controles sanos. También se ha descrito una tasa de aceleración de la edad cerebral mayor que la de los controles en muestras grandes de

un estudio longitudinal [56] y de otros estudios reportando envejecimiento acelerado del cerebro no solo en pacientes con ESQ [2,57,60]; sino también en sujetos con alto riesgo clínico de psicosis, y en pacientes con primer episodio psicótico [58,59]. Por lo tanto, el envejecimiento cerebral estructural se ha sugerido como un fenotipo intermedio para la psicosis [61] que también podría predecir la transición a la psicosis en personas en riesgo [2].

Chatterjee et al. [61] utilizaron estudios de imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) para comparar los cerebros de pacientes jóvenes y adultos mayores con diagnóstico de ESQ y controles sanos. Ellos documentaron mayor disminución volumétrica en la sustancia gris del cerebelo de los adultos mayores con ESQ vs. los otros grupos. Los giros: frontal inferior, frontal medial y el post-central, el tálamo y el giro temporal superior mostraron más diferencias en la activación funcional en los pacientes mayores que en los jóvenes con diagnóstico de ESQ, sin relación con el proceso de envejecimiento normal. Los cambios en la activación funcional de los lóbulos anterior, posterior y occipital, frecuentemente reportados en adultos mayores con ESQ, se observaron en los pacientes jóvenes, lo que sugiere que estas regiones se ven afectadas por la ESQ desde edades tempranas. Se concluyó que las diferencias observadas entre los pacientes jóvenes y mayores con ESQ se debían a la progresión del trastorno y no eran secundarias al envejecimiento [62].

Sin embargo, poco se ha explorado para determinar si los diferentes biomarcadores del envejecimiento actúan paralelamente. En un trabajo reciente, se investigó transversalmente, la correlación entre el envejecimiento cerebral y el envejecimiento epigenético en sangre y el PRS en un conjunto de datos de pacientes con ESQ y sujetos

sanos (usando datos de GWAS del consorcio PGC) [27,63]. Ellos encontraron correlaciones solamente entre el PRS para ESQ con envejecimiento cerebral y con el reloj epigenético de Horvarth (DNAmAge). La brecha de edad fue de +4 años en los pacientes, y la tasa de aceleración de la edad cerebral fue el doble que la de los controles, consistente con resultados previamente informados. Los autores también observaron que los casos con mayor PRS de esquizofrenia mostraron una aceleración más rápida en la edad cerebral [63]. Estos resultados apoyan otros trabajos que han observado un traslape entre variantes genéticas comunes (SNP, por las siglas en de inglés *single nucleotide polymorphisms*) asociadas con el envejecimiento cerebral y con ESQ en la población [64].

Los hallazgos de este trabajo y otros previos apoyan que el envejecimiento del cerebro y el envejecimiento epigenético en sangre son dos procesos distintos en la etiología de la ESQ, a pesar de su similitud en la predicción de la mortalidad [63,65,66].

Para estimar la edad de una persona a partir de IRMf individuales, se calcula la reducción de diversos efectos multivariados y relacionados con la edad en la sustancia gris en todo el cerebro, y con ello se obtiene la puntuación BrainAGE (por las siglas en inglés de *brain age gap estimate*) [57,58,67]. La diferencia entre la edad estimada con la puntuación BrainAGE y la edad cronológica de cada individuo provee un indicador de desviación de la trayectoria de envejecimiento normal.

Otro grupo de investigadores determinó la diferencia de la edad cerebral estimada vs. la cronológica en pacientes y controles. La brecha de edad cerebral fue mayor en pacientes con ESQ vs. controles y esta diferencia fue significativa en el grupo de pacientes ≥ 30 años. Adicionalmente, una mayor diferencia de la edad cerebral en los pacientes se

asoció con la disminución del rendimiento neurocognitivo, particularmente en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento [67]. En estudios anteriores, esto también se había relacionado con la resistencia al tratamiento [68]. De hecho, los déficits neurocognitivos en estos dominios mantienen el funcionamiento de las redes corticales de larga distancia, y ya habían sido ligados con la integridad de la materia blanca en los pacientes [68]. Sin embargo, esta diferencia de edad observada en el cerebro de los pacientes con ESQ no explica los mecanismos neurobiológicos subyacentes, mismos que deberán explorarse en trabajos futuros.

Así mismo, Kaufmman et al. [64] identificaron asociaciones significativas de la edad cerebral con datos clínicos y cognitivos, particularmente en las puntuaciones de funcionamiento psicosocial (GAF, por las siglas en inglés de *Global Assessment of Functioning*) y de la escala PANSS (por las siglas en inglés de *Positive and Negative Syndrome Scale*) que evalúa síndrome positivo y negativo y la psicopatología general en pacientes con ESQ [64]. Todo ello, apunta a que este biomarcador está relacionado con la evolución y deterioro cognitivo de la enfermedad.

9.5.2. Envejecimiento y longitud telomérica en esquizofrenia

La búsqueda bibliográfica no sistematizada de los estudios de longitud telomérica (LT) publicados hasta ahora, documenta 26 estudios que describen algunos mecanismos que relacionan la biología de los telómeros con factores genéticos, el estrés y las alteraciones mitocondriales en pacientes con ESQ [69]. Algunos estudios han informado de un acortamiento de los telómeros en pacientes con ESQ [7,70-72], otros no observan diferencias significativas entre LT de pacientes y controles [73–75], y algunos otros

reportan telómeros más largos en pacientes en comparación con los controles [76,77]. Uno de los estudios que no muestra diferencias en la LT entre pacientes con ESQ y controles se realizó en materia gris de cerebelo; por lo que podría haber diferencias en la LT dependiendo del tejido analizado [78]. En cuatro metaanálisis se informó que la LT estaba disminuida en pacientes con esquizofrenia [79–82]. En el trabajo de Russo et al. [82] lo anterior persistió aun controlando por variables de confusión como edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol en pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y psicosis no especificada; con diferencias significativas en pacientes <50 años [82]. La discrepancia en los resultados en parte se explica por la heterogeneidad de la muestra (en cuanto a edad de inicio, estado actual de la enfermedad, presencia de comorbilidades, uso de antipsicóticos y otros medicamentos, combinación de respondedores y no respondedores, y tamaño de la muestra); así como por la falta de estudios longitudinales. Cuatro trabajos han detectado la LT reducida en pacientes no respondedores al tratamiento, mientras que los pacientes respondedores no fueron estadísticamente diferentes de los controles [71,72,79,81].

Una explicación unificadora de los hallazgos anteriores de LT disminuida relacionada con una mayor gravedad de la enfermedad, mayores años de evolución y la farmacorresistencia, es que esto se asocia con aumento del estrés oxidativo, mayor daño en las neuronas y un envejecimiento celular acelerado [79]. Una explicación alternativa, es el uso de antipsicóticos [76,83]. En el estudio de Savolainen et al. [76] encontraron que sólo aquellos pacientes que tenían uso de medicación psicotrópica tenían una LT en leucocitos más larga que los controles no hospitalizados [76]. Un trabajo exploró la LT en 100 controles y 130 pacientes mexicanos agrupados de acuerdo con el antipsicótico (AP)

que tomaban (LT-AP típicos vs. LT-AP atípicos). Posteriormente se agruparon a los AP atípicos con base en su riesgo para desarrollar síndrome metabólico (MetS). Los resultados mostraron una erosión significativa en la LT de los pacientes tratados con olanzapina, AP con alto riesgo de MetS, en comparación con controles y pacientes tratados con AP de riesgo medio y bajo. Se requiere más investigación para confirmar estos resultados en un contexto biológico, ya que el MetS tiene un componente inflamatorio que podría favorecer el acortamiento de la LT [84].

En ratones, el tratamiento con AP atípicos (risperidona, olanzapina y aripiprazol), pero no con AP-típico (haloperidol), resultó en una LT alargada en el hipocampo. Los autores atribuyeron estos resultados a efectos sobre el sistema de la serotonina [75,85]. La asociación entre los AP y la actividad de la telomerasa se exploró en linfocitos de sujetos sanos cultivados en presencia de clozapina y haloperidol. Se observó actividad de telomerasa disminuida sólo al emplear concentraciones por arriba del rango terapéutico de los AP [86]. En otro artículo se documentó actividad disminuida de la telomerasa y erosión acelerada de la LT en pacientes con ESQ [70]. Se han propuesto varios mecanismos por los cuales diferentes tipos de medicamentos psiquiátricos podrían modular la actividad de la telomerasa y la LT [87,88], pero es necesario investigar si los AP están involucrados en el mantenimiento de la LT en sujetos con trastornos psiquiátricos [76,83].

Existe evidencia de diversas interconexiones de la LT con procesos inflamatorios, estrés oxidante actuando sobre cognición y función/estructura cerebral en pacientes con ESQ. Una investigación demostró el envejecimiento acelerado en los pacientes con esquizofrenia vs. controles que presentaron una LT más corta y mayores niveles de la

quimiocina CCL11 como marcador proinflamatorio. Estos biomarcadores se asociaron con volumen de materia gris disminuido, mal desempeño en memoria episódica y con la duración de la enfermedad, de tal manera que se combinan múltiples sistemas asociados con la edad. La CCL11 podría estar involucrada en la ruta patogénica de estrés oxidante/desequilibrio pro-inflamatorio, lo cual podría llevar a un envejecimiento celular acelerado [89]. Las citocinas proinflamatorias son mediadoras importantes en los trastornos depresivos y de ansiedad, así como de la LT disminuida en leucocitos [90]. Un trabajo reciente confirma la LT corta y niveles elevados de citocinas inflamatorias (proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral, TNF-alfa) en pacientes con ESQ, MDD y TB vs. controles [91]. Existen propuestas novedosas que sugieren interacciones complejas entre la disbiosis de la microbiota (conjunto de microorganismos que viven en nuestro cuerpo, incluyendo bacterias, hongos y protozoarios), la inflamación [92] y el acortamiento de los telómeros modulando el riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos [93]. La microbiota trabaja en forma sinérgica con el sistema inmune para evitar colonización de patógenos; particularmente, la microbiota intestinal ejerce una función moduladora en el cerebro (incluyendo neurotransmisión y comportamiento).

9.5.3. Envejecimiento y marcadores inflamatorios en esquizofrenia

Existe evidencia de niveles elevados de citocinas inflamatorias en pacientes con ESQ; la inflamación es un factor de riesgo para diabetes y disfunción inmune. Además de los estudios mencionados, la IL6 aumentada ha sido propuesta como biomarcador de la desregulación del sistema inmune en esquizofrenia y TB [94]. No obstante, los niveles de citocinas inflamatorias específicas como IL6 y TNF-alfa, se han evaluado en pacientes con ESQ con resultados variables debido a la falta de inclusión de factores que impactan

los niveles de las citocinas (estrés, fumar, dieta, consumo de drogas y fármacos) [95–97]. Por ello, es necesario examinar grandes paneles de citocinas inflamatorias y comparar los cambios en pacientes y aquellos conocidos en el envejecimiento natural. Las células senescentes se incrementan durante el envejecimiento y su secretoma se caracteriza por altos niveles de factores inflamatorios [98]; por tanto, las células senescentes pueden tener efectos endocrinos y paracrinos que promueven la inflamación sobre las células normales. Esto deberá explorarse en la esquizofrenia.

Similar a lo que se observa durante el envejecimiento, la ESQ y el TB ocasionan efectos neurotóxicos en la corteza prefrontal y el hipocampo [99]; esto, como efecto de la desregulación del sistema inmune y acompañándose de alteraciones cognitivas [94,96]. En un estudio *post-mortem* se encontraron niveles elevados de las citocinas proinflamatorias IL6, IL1 β , IL8 y TNF α en la corteza prefrontal de pacientes de mediana edad con esquizofrenia, mientras que en los pacientes de edad avanzada encontraron niveles reducidos de IL6, TNF α y TNFRSF1A en comparación con el primer grupo. Los pacientes de edad avanzada con ESQ presentaron regulación a la baja de moduladores adicionales como las citocinas antiinflamatorias IL10, IL10RA e IL10RB, y el marcador glial CD68 en la corteza prefrontal dorsolateral. Esta regulación a la baja podría explicarse por el efecto antiinflamatorio de los antipsicóticos [100].

La hipótesis inflamatoria de la ESQ ha cobrado interés reciente por datos que describen los beneficios de algunos antiinflamatorios como la aspirina o el celecoxib, en la severidad de los síntomas [96,101,102]. En forma similar se han propuesto inhibidores de TNF-alfa para el tratamiento de la depresión [103], sugiriendo una participación potencial del

sistema inmune en la patogénesis de la esquizofrenia y la depresión, con implicaciones importantes para opciones futuras en su tratamiento [104].

9.5.4 Envejecimiento y cambios mitocondriales en la esquizofrenia

Dado que la disfunción de la mitocondria es otra característica común del envejecimiento, las evaluaciones directas de la actividad respiratoria mitocondrial en muestras de pacientes con ESQ proporcionan información mayor respecto a su participación en la patofisiología de la enfermedad. En la ESQ existe un aumento del estrés oxidativo [105] y alteraciones del metabolismo energético, por lo que una falla funcional masiva de la mitocondria asociada con el inicio de la psicosis (aunque la línea de tiempo de estos eventos no está clara), conlleva a un deterioro del paciente con ESQ. En este escenario, los investigadores han contemplado a las mitocondrias como posibles dianas terapéuticas en diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo a la ESQ [106].

La evidencia de disfunción mitocondrial se ha informado en estudios de espectroscopía de resonancia magnética de pacientes con TB y ESQ [107,108]. Se han reportado anomalías estructurales mitocondriales en pacientes con TB y ESQ, además de algunas asociaciones con mutaciones y polimorfismos del ADNmt [109].

El número de copias de ADN mitocondrial (CN-ADNmt) disminuye con la edad. Algunos estudios han propuesto un CN-ADNmt disminuido en la ESQ yTB en comparación con controles sanos [75,110,111]. Al evaluar este marcador en pacientes con psicosis, se encontró una reducción en aquellos tratados con clozapina o risperidona. Esta última observación fue confirmada en neuronas derivadas de células madre *in vitro*. Para los

pacientes que tenían un tratamiento antipsicótico diferente, el CN-ADNmt se asoció con la severidad de la psicosis, lo que invita a investigar si este marcador se relaciona con cambios mitocondriales intrínsecos de la psicosis [112].

Dentro de los factores asociados al deterioro cognitivo, síntoma cardinal de la ESQ, también se han postulado diferencias en el CN-ADNmt de sangre entre pacientes y controles [75,112]; y se han identificado fragmentos de ADNmt circulante libre de células (fl-ADNmt) en el plasma de pacientes con trastornos del estado de ánimo y ESQ asociados con niveles de citocinas inflamatorias, aunque esto no fue significativo en pacientes con ESQ [113]. Evaluar estos fl-ADNmt en pacientes con ESQ junto con su estado cognitivo, podrá informar acerca del estado de la enfermedad y prevenir un mayor deterioro en los pacientes [114].

Se ha sugerido que la susceptibilidad del sistema nervioso central al daño mitocondrial podría ser la causa principal de la neurodegeneración observada en pacientes con esquizofrenia [115]. La disfunción mitocondrial se ha relacionado con alteraciones estructurales, funcionales y cognitivas en el cerebro [116,117]. También se ha sugerido a la disfunción mitocondrial y al estrés oxidativo como desencadenantes de la liberación de fl-ADNmt y, en consecuencia, de la neurodegeneración [118]. Por otro lado, se ha implicado a la neuroinflamación en el estado cognitivo de los pacientes con ESQ [119] de tal forma que se evidencian interconexiones complejas entre neuro-inflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y deterioro cognitivo en la ESQ.

9.5.5 Envejecimiento y estrés oxidativo en esquizofrenia

En comparación con controles sanos de la misma edad, los pacientes con ESQ tienen niveles más altos de marcadores de daño celular oxidativo, tales como los carbonilos de proteínas, productos de la peroxidación de lípidos y la hidroxilación del ADN. Los factores de confusión (antipsicóticos, tabaquismo, nivel socioeconómico y estilo de vida poco saludable) hacen imposible atribuir únicamente la aparición más temprana de los cambios relacionados con el envejecimiento o el estrés oxidativo al hecho de tener un diagnóstico de ESQ. Independientemente de si el estrés oxidativo se debe únicamente a un diagnóstico de ESQ o si se atribuye a otros factores asociados con la enfermedad, la evidencia disponible respalda un mayor daño celular de las macromoléculas inducido por estrés oxidativo; lo que puede desempeñar un papel en el envejecimiento acelerado en la ESQ [120].

Adicionalmente, se han descrito deficiencias en las defensas antioxidantes en pacientes con ESQ (p. ej., bajos niveles de glutatión, GSH), tanto en tejidos periféricos como cerebrales en estudios *postmortem* y de neuroimagen, así como también en modelos animales de ESQ [121,122]. En condiciones normales, existe una correlación negativa lineal, donde la disminución de enzimas antioxidantes se asocia con el incremento de estrés oxidativo que se intensifica con el envejecimiento [123].

En un trabajo longitudinal de pacientes y controles, se encontró que la tasa de acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGE) en pacientes con ESQ que padecen psicosis de inicio reciente, se produce a un ritmo más rápido y refleja un aumento dependiente del tiempo en el riesgo de enfermedad cardiovascular además de una posible cronicidad psiquiátrica dependiente del uso de cannabis e independiente del tabaquismo y etnia [124].

Una falla bioenergética y varias secuelas patológicas surgen del aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno y del nitrógeno mitocondriales, incluyendo el agotamiento de la coenzima nicotín-adenín dinucleótido (NAD⁺); efectos perjudiciales sobre la generación de ATP y NADPH sobre los sistemas de glutatión y tiorredoxina; y la cascada de señalización inducida por NAD⁺ que, a su vez, modula niveles de sirtuinas y factores de transcripción que activan genes claves del metabolismo. Con estos hallazgos, se han propuesto intervenciones terapéuticas destinadas a mitigar la ESQ, incluyendo precursores de NAD⁺; coenzima Q10 para mejorar la función mitocondrial y reducir el estrés nitrooxidativo en el cerebro; y N-acetilcisteína que produce disminuciones significativas en el estrés oxidativo y nitrosativo de una manera dosis-dependiente [125].

9.5.6. Envejecimiento y epigenética en la esquizofrenia

La metilación del ADN (mADN) y las modificaciones post-traduccionales de las histonas se han asociado con diversos padecimientos neurológicos y psiquiátricos, lo que sugiere su importancia en la función y desarrollo normales del cerebro [126,127]. Existe evidencia de que el epigenoma aún en el cerebro permanece plástico y que la regulación dinámica ocurre en todas las etapas del desarrollo y del envejecimiento del cerebro [128].

El envejecimiento acelerado con base en la "edad de la metilación o edad epigenética" (mAge) se ha investigado en pacientes con ESQ, aunque los hallazgos utilizando estimaciones de Horvath en el tejido cerebral [129–132] o muestras de sangre [129,133] no encontraron evidencia de aceleración en mAge. Estos estudios no analizan mortalidad, y se limitaron al estudio de un estimador único de mAge [134]. Las diferencias metodológicas; p.ej. qué reloj seleccionan para determinar la edad epigenética, el tejido

estudiado y el tamaño de la muestra pueden ser una explicación para las discrepancias observadas. En un trabajo longitudinal se investigaron las correlaciones entre diferentes marcadores de envejecimiento biológico y PRS para ESQ; no encontraron edad epigenética acelerada calculada por el reloj de mAge, pero sí por el de PhenoAge con +2.3 años en los pacientes con esquizofrenia vs. controles. Este reloj estima de manera más precisa el envejecimiento biológico (ver capítulo de marcadores biológicos del envejecimiento) [63].

Por otro lado, se ha postulado que el envejecimiento epigenético acelerado es heredable [65,75], implicando la participación de *TERT*, gen relacionado con el envejecimiento y la actividad de la telomerasa, y otros nueve *loci* relacionados con rutas de metabolismo y sistema inmune [135,136]. No se ha descrito traslape genético entre esquizofrenia y envejecimiento epigenético [135], solo una colocalización de *loci* genéticos y epigenéticos implicados en la ESQ [132]. Sin embargo, la correlación que existe entre edad epigenética y PRS para ESQ podría estar mediada por otros factores, p.ej., una ruta compartida que incrementa el riesgo de mortalidad temprana [65,137], de predisposición genética para fumar [138], o de eventos estresantes en la vida [139].

Otro grupo de investigadores exploró la aceleración de la edad epigenética en células sanguíneas de pacientes y su asociación con la severidad de la psicosis [140]. La aceleración de la edad epigenética extrínseca se correlacionó con la escala de evaluación psiquiátrica breve (BPRS, por las siglas en inglés de *Brief Psychiatric Rating Scale*) en la subescala de desorganización. La aceleración en mAge se correlacionó con el dominio psicótico de la escala SCL-90 (por las siglas en inglés de *Symptom checklist 90*) [140].

En un estudio, los autores calcularon tres relojes para cuantificar la edad epigenética a partir de muestras de sangre completa y de tejidos cerebrales de pacientes con esquizofrenia y controles no afectados. Ellos observaron correlaciones positivas significativas entre la edad epigenética y la edad cronológica tanto en la sangre como en tejido cerebral de controles y pacientes, según lo estimado por los tres métodos. En este trabajo se observó que la aceleración de la edad epigenética se retrasó significativamente en las muestras de sangre total (de 20 a 90 años) y de los tejidos de la corteza frontal del cerebro (de 20 a 39 años) de pacientes con esquizofrenia. Curiosamente, los genes regulados por el reloj epigenético también contenían genes asociados a ESQ, mostrando expresión y metilación diferenciales en pacientes con esquizofrenia, los cuales participan en la regulación de procesos de activación y desarrollo celular. Este estudio presenta evidencia cuantitativa de un modelo de desarrollo neurológico de la esquizofrenia desde la perspectiva de un "reloj epigenético" sesgado. Igualmente, los cambios históricos en sangre revelan el valor de estos genes del reloj epigenético como biomarcadores periféricos de la ESQ [141].

9.5.7. Envejecimiento cognitivo en la esquizofrenia

El pronóstico de la esquizofrenia es muy variable ya que existen pacientes cuya funcionalidad basal es relativamente alta y experimentan periodos de remisión prolongada, mientras que otros pacientes exhiben un deterioro progresivo de su funcionalidad y se evidencia más claramente el déficit/deterioro cognitivo.

La presencia de déficits neurocognitivos en la ESQ ha sido muy estudiada y se le considera una característica nuclear de la esquizofrenia [142–144]. En un estudio de

cohorte transversal se examinó la cognición en individuos mexicanos que nunca habían sido medicados en diferentes etapas de la enfermedad. Los autores observaron déficits cognitivos significativos en todas las etapas del espectro de la ESQ, incluido el período de alto riesgo clínico para psicosis. Los pacientes con primer episodio de psicosis estaban tan deteriorados como aquellos con ESQ crónica, mientras que el funcionamiento cognitivo observado en los individuos con alto riesgo clínico para psicosis fue intermedio entre los controles y los pacientes con psicosis sindrómica [145]. Estos resultados enfatizan la importancia de la detección presindrómica y la predicción de una enfermedad psicótica floreciente.

Las deficiencias cognitivas contribuyen al deterioro funcional de los pacientes con ESQ quienes, como ya se mencionó, también suelen presentar niveles elevados de estrés oxidativo e inflamación crónica (ambos induciéndose recíprocamente); ello, en conjunto puede afectar la función neuronal y provocar deficiencias en las funciones neurocognitivas (especialmente la memoria de trabajo) y la cognición social. Al evaluar esta relación en un trabajo reciente, se observó una mayor peroxidación lipídica y un peor desempeño en la memoria de trabajo en pacientes vs. controles, confirmando la mayor vulnerabilidad de la ESQ al estrés oxidativo [146].

9.6 Conclusión y perspectivas

Determinar si la ESQ se asocia con un envejecimiento acelerado tiene un interés práctico sustancial para las personas con este trastorno, pero también implica un interés médico más amplio; como una comprensión de la aceleración del envejecimiento en la ESQ, así como profundizar en la comprensión del envejecimiento de manera más general en un

contexto biológico. Existe evidencia que apoya que la depresión y el TB también pueden estar asociados con un envejecimiento acelerado, y se sugiere una fisiopatología común de estas anomalías. En caso de confirmarse la hipótesis del envejecimiento acelerado, podrían probarse diversos enfoques para el tratamiento en un futuro (desde modificaciones de estilo de vida hasta agentes farmacológicos) y estudiar los mecanismos específicos del envejecimiento para el desarrollo de nuevos tratamientos. Por último, las intervenciones en la población de adultos mayores con esquizofrenia son posibles e indispensables para mejorar su calidad de vida.

Bibliografía

1. Gottheil E, Joseph RJ. Age, appearance, and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1968;19(2):232-8.
2. Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S, Gaser C, Bottlender R, Frodl T, et al. Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr Bull*. 2014;40(5):1140–53.
3. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Bernardo M, Kirkpatrick B. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res*. 2012;198(2):212–5.
4. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller BJ, Oliveira C, Justicia A, Griffith JK, et al. Abnormal glucose tolerance, white blood cell count, and telomere length in newly diagnosed, antidepressant-naïve patients with depression. *Brain Behav Immun*. 2013;28:49–53.

5. Kirkpatrick B. Schizophrenia as a systemic disease. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):381–2.
6. Kirkpatrick B, Kennedy BK. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: Future research. *Schizophr Res.* 2018;196:4–8.
7. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Heaphy CM, Griffith JK, Parellada E, Esmatjes E, et al. Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):437–42.
8. Sullivan J, Mirbahai L, Lord JM. Major trauma and acceleration of the ageing process. *Ageing Res Rev.* 2018;48:32-9.
9. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(2):201–10.
10. Tampi RR, Young J, Hoq R, Resnick K, Tampi DJ. Psychotic disorders in late life: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019;9:204512531988279.
11. Reckziegel R, Czepielewski LS, Hasse-Sousa M, Martins DS, de Britto MJ, Lapa CO, et al. Heterogeneous trajectories in schizophrenia: insights from neurodevelopment and neuroprogression models. *Braz J Psychiatry.* 2022;44(1):74-80.
12. Cohen CI, Meesters PD, Zhao J. New perspectives on schizophrenia in later life: Implications for treatment, policy, and research. *The Lancet Psychiatry.* 2015;2(4):340–50.
13. Gerretsen P, Mulsant BH, Liu AY, Granholm E, Menon M, Graff-Guerrero A, et al. Insight into illness in late-life schizophrenia: a function of illness severity and

- premorbid intellectual function. *Schizophr Res.* 2013;150(1):217–22.
14. Gerretsen P, Plitman E, Rajji TK, Graff-Guerrero A. The effects of aging on insight into illness in schizophrenia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(11):1145–61.
 15. Cai L, Huang J. Schizophrenia and risk of dementia: a meta-analysis study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:2047–55.
 16. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry.* 2000;157(2):172–8.
 17. Kim K, Jeon HJ, Myung W, Suh SW, Seong SJ, Hwang JY, et al. Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *J Pers Med.* 2022;12(3):381. Doi:10.3390/jpm12030381.
 18. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(2):162-8.
 19. Bassett AS, Costain G, Marshall CR. Neuropsychiatric aspects of 22q11.2 deletion syndrome: considerations in the prenatal setting. *Prenat Diagn.* 2017;37(1):61-9.
 20. Huertas-Rodríguez CK, Payán-Gómez C, Forero-Castro RM. El síndrome 22q11.2DS como un subtipo genético de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2015;44(1):50–60.
 21. Lindsay EA, Goldberg R, Jurecic V, Morrow B, Carlson C, Kucherlapati RS, et al.

- Velo-cardio-facial syndrome: frequency and extent of 22q11 deletions. *Am J Med Genet.* 1995;57(3):514–22.
22. Sahoo T, Theisen A, Rosenfeld JA, Lamb AN, Ravnan JB, Schultz RA, et al. Copy number variants of schizophrenia susceptibility loci are associated with a spectrum of speech and developmental delays and behavior problems. *Genet Med.* 2011;13(10):868–80.
 23. Vereczkei A, Mirnics K. Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? *Neuropsychopharmacol Hung.* 2011;13(4):205–10.
 24. Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, Kennedy JL. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):289-303.
 25. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 2012;13(8):537-51.
 26. Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Roussos P, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature.* 2014;506(7487):185–90.
 27. Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci.* 2015;18(2):199-209.
 28. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511(7510):421-7.
 29. Mallet J, Le Strat Y, Dubertret C, Gorwood P. Polygenic Risk Scores Shed Light on

- the Relationship between Schizophrenia and Cognitive Functioning: Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(2):341.
30. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet.* 2009;373(9659):234–9.
 31. Wertz J, Caspi A, Ambler A, Broadbent J, Hancox RJ, Harrington H, et al. Association of History of Psychopathology with Accelerated Aging at Midlife. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(5):530-9.
 32. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):334-41.
 33. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:425-48.
 34. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):295-301.
 35. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry.* 2020;19(1):61-8.
 36. Soontornniyomkij V, Lee EE, Jin H, Martin AS, Daly RE, Liu J, et al. Clinical Correlates of Insulin Resistance in Chronic Schizophrenia: Relationship to Negative

- Symptoms. *Front Psychiatry*. 2019;10:251.
37. Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1091-9.
 38. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Huhn M, Krause M, Reichelt L, Röder H, et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):653-63.
 39. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):656-63.
 40. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res*. 2005;80(1):9–18.
 41. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, Siskind D, Rosenbaum S, Galletly C, et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(8):675-712.
 42. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association

- (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*. 2018;54:124-44.
43. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M, et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(3):308–15.
 44. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H, Beary M, Hodgson R, Kajantie E, et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med*. 2012;42(11):2275–85.
 45. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: Individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2010;25(Suppl 2):S12–21.
 46. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, Correll CU, De Hert M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: Systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med*. 2012;42(1):125–47.
 47. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D, Druss BG, Hartung DM, Valuck RJ, et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(4):344–51.
 48. Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernandez-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1024-32.

49. Shivakumar V, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Ravi V, Gangadhar BN. Do schizophrenia patients age early? *Asian J Psychiatr.* 2014;10:3-9.
50. Nguyen TT, Eyler LT, Jeste DV. Systemic Biomarkers of Accelerated Aging in Schizophrenia: A Critical Review and Future Directions. *Schizophr Bull.* 2018;44(2):398-408.
51. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J.* 2006;82(964):84–8.
52. Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016;108(3):207–23.
53. van Haren NE, Hulshoff-Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry.* 2008;63(1):106-13.
54. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(2):354–66.
55. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry.* 2011;70(1):88–96.
56. Schnack HG, van Haren NE, Nieuwenhuis M, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn RS. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am J Psychiatry.* 2016;173(6):607–16.

57. Nenadić I, Dietzek M, Langbein K, Sauer H, Gaser C. BrainAGE score indicates accelerated brain aging in schizophrenia, but not bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017;266:86–9.
58. Hajek T, Franke K, Kolenic M, Capkova J, Matejka M, Propper L, et al. Brain Age in Early Stages of Bipolar Disorders or Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2019;45(1):191–8.
59. Shahab S, Mulsant BH, Levesque ML, Calarco N, Nazeri A, Wheeler AL, et al. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(5):898–906.
60. Jonsson BA, Bjornsdottir G, Thorgeirsson TE, Ellingsen LM, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Brain age prediction using deep learning uncovers associated sequence variants. *Nat Commun*. 2019;10(1):5409.
61. Palaniyappan L, Das T, Dempster K. The neurobiology of transition to psychosis: Clearing the cache. *J Psychiatry Neurosci*. 2017;42(5):294–9.
62. Chatterjee I, Kumar V, Rana B, Agarwal M, Kumar N. Impact of ageing on the brain regions of the schizophrenia patients: an fMRI study using evolutionary approach. *Multimed Tools Appl*. 2020;79(33–34):24757–79.
63. Teeuw J, Ori APS, Brouwer RM, de Zwarte SMC, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, et al. Accelerated aging in the brain, epigenetic aging in blood, and polygenic risk for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2021;231:189–97.
64. Kaufmann T. Europe PMC Funders Group Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain. 2020;22(10):1617–23.

65. Marioni RE, Shah S, McRae AF, Chen BH, Colicino E, Harris SE, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol.* 2015;16(1):1–12.
66. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, Peters MJ, Ward-Caviness CK, Tsai PC, et al. DNA methylation-based measures of biological age: Meta-analysis predicting time to death. *Aging.* 2016;8(9):1844–65.
67. Wang J, Kochunov P, Sampath H, Hatch KS, Ryan MC, Xue F, et al. White matter brain aging in relationship to schizophrenia and its cognitive deficit. *Schizophr Res.* 2021;230:9–16.
68. Kochunov P, Huang J, Chen S, Li Y, Ph D, Fan F, et al. *HHS Public Access.* 2020;176(10):829–38.
69. Monroy-Jaramillo N, Dyukova E, Walss-Bass C. Telomere length in psychiatric disorders: Is it more than an ageing marker? *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(sup2).
70. Kao HT, Cawthon RM, DeLisi LE, Bertisch HC, Ji F, Gordon D, et al. Rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2008;13(2):118–9.
71. Yu WY, Chang HW, Lin CH, Cho CL. Short telomeres in patients with chronic schizophrenia who show a poor response to treatment. *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33(3):244–7.
72. Kota LN, Purushottam M, Moily NS, Jain S. Shortened telomere in unremitted schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69(5):292–7.
73. Mansour H, Chowdari K, Fathi W, Elassy M, Ibrahim I, Wood J, et al. Does telomere

- length mediate associations between inbreeding and increased risk for bipolar I disorder and schizophrenia? *Psychiatry Res.* 2011;188(1):129–32.
74. Malaspina D, Dracxler R, Walsh-Messinger J, Harlap S, Goetz RR, Keefe D, et al. Telomere length, family history, and paternal age in schizophrenia. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2(4):326–31.
75. Li Z, Hu M, Zong X, He Y, Wang D, Dai L, et al. Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number with risperidone treatment response in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenia. *Sci Rep.* 2015;5:18553.
76. Savolainen K, Räikkönen K, Kananen L, Kajantie E, Hovatta I, Lahti M, et al. History of mental disorders and leukocyte telomere length in late adulthood: The Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *J Psychiatr Res.* 2012;46(10):1346–53.
77. Nieratschker V, Lahtinen J, Meier S, Strohmaier J, Frank J, Heinrich A, et al. Longer telomere length in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;149(1–3):116–20.
78. Zhang D, Cheng L, Craig DW, Redman M, Liu C. Cerebellar telomere length and psychiatric disorders. *Behav Genet.* 2010;40(2):250–4.
79. Lin PY. Shortened leukocyte telomere length in patients with schizophrenia is related to disease status. *Schizophr Res.* 2015;168(1–2):597–8.
80. Polho GB, De-Paula VJ, Cardillo G, dos Santos B, Kerr DS. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2015;165(2–3):195–200.
81. Rao S, Kota LN, Li Z, Yao Y, Tang J, Mao C, et al. Accelerated leukocyte telomere

- erosion in schizophrenia: Evidence from the present study and a meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2016;79:50–6.
82. Russo P, Prinzi G, Proietti S, Lamonaca P, Frustaci A, Boccia S, et al. Shorter telomere length in schizophrenia: Evidence from a real-world population and meta-analysis of most recent literature. *Schizophr Res.* 2018;202:37–45.
 83. Bersani FS, Lindqvist D, Mellon SH, Penninx BWJH, Verhoeven JE, Révész D, et al. Telomerase activation as a possible mechanism of action for psychopharmacological interventions. *Drug Discov Today.* 2015;20(11):1305–9.
 84. Monroy-Jaramillo N, Rodríguez-Agudelo Y, Aviña-Cervantes LC, Roberts DL, Velligan DI, Walss-Bass C. Leukocyte telomere length in Hispanic schizophrenia patients under treatment with olanzapine. *J Psychiatr Res.* 2017;90:26-30.
 85. Toriumi K, Miyashita M, Ichikawa T, Kobori A, Nohara I, Arai M, Obata NIM. In: Effect of antipsychotics on telomere length in the hippocampus Poster session presented at: 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; Vancouver, Canada; 2014. p. 103.
 86. Porton B, Delisi LE, Bertisch HC, Ji F, Gordon D, Li P, et al. Telomerase levels in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):242-7
 87. Fries GR, Bauer IE, Scaini G, Wu MJ, Kazimi IF, Valvassori SS, et al. Accelerated epigenetic aging and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2017;7(12):1283.
 88. Fries GR, Zamzow MJ, Colpo GD, Monroy-Jaramillo N, Quevedo J, Arnold JG, et al. Investigation of Epigenetic Aging in Bipolar Disorder and the In Vitro Anti-Aging

- Effects of Lithium. *Biol Psychiatry*. 2020;87(9):S13.
89. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, Grun LK, Barbé-Tuana FM, Teixeira AL, et al. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated with Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. *Schizophr Bull*. 2018;44(1):158–67.
90. Révész D, Verhoeven JE, Milaneschi Y, Penninx BW. Depressive and anxiety disorders and short leukocyte telomere length: Mediating effects of metabolic stress and lifestyle factors. *Psychol Med*. 2016;46(11):2337–49.
91. Squassina A, Manchia M, Pisanu C, Ardu R, Arzedi C, Bocchetta A, et al. Telomere attrition and inflammatory load in severe psychiatric disorders and in response to psychotropic medications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(13):2229–38.
92. Nguyen TT, Eyler LT, Jeste DV. Systemic biomarkers of accelerated aging in schizophrenia: A critical review and future directions. *Schizophr Bull*. 2018;44(2):398–408.
93. Manchia M, Paribello P, Arzedi C, Bocchetta A, Caria P, Cocco C, et al. A multidisciplinary approach to mental illness: Do inflammation, telomere length and microbiota form a loop? A protocol for a cross-sectional study on the complex relationship between inflammation, telomere length, gut microbiota and psychiatric disorders. *BMJ Open*. 2020;10(1).
94. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(1):21–36.

95. Štuhec M, Petrica D, Toni J. Strošek in učinkovitost zdravljenja shizofrenije z atipicnimi antipsihotiki v Sloveniji: Raziskava stroškovne učinkovitosti. *Zdr Varst.* 2013;52(1):27–38.
96. Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Cremaschi L, Altamura AC. Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: Comparison with physiological brain development and aging. *Psychiatr Danub.* 2017;29(1):24–7.
97. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and ‘Garb-aging.’ *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(3):199–212.
98. Lebrasseur NK, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular Senescence and the Biology of Aging, Disease, and Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;83:11–8.
99. Brown GG, Lee JS, Strigo IA, Caligiuri MP, Meloy MJ, Lohr J. Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar I disorder: a matched control study. *Psychiatry Res.* 2011;194(2):149–56.
100. López-González I, Pinacho R, Vila È, Escanilla A, Ferrer I, Ramos B. Neuroinflammation in the dorsolateral prefrontal cortex in elderly chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(3):384–96.
101. Sommer IE, Van Westrhenen R, Begemann MJH, De Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: An update. *Schizophr Bull.* 2014;40(1):181–91.
102. Andrade C. Anti-inflammatory strategies in the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(2):161–3.

103. Kaster MP, Moretti M, Cunha MP, Rodrigues ALS. Novel approaches for the management of depressive disorders. *Eur J Pharmacol.* 2016;771:236–40.
104. Girgis RR, Kumar SS, Brown AS. The Cytokine Model of Schizophrenia: Emerging Therapeutic Strategies. *Biol Psychiatry.* 2014;75(4):292–9.
105. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2013;74(6):400–9.
106. Cenini G, Voos W. Mitochondria as potential targets in Alzheimer disease therapy: An update. *Front Pharmacol.* 2019;10:902.
107. Duarte JMN, Xin L. Magnetic Resonance Spectroscopy in Schizophrenia: Evidence for Glutamatergic Dysfunction and Impaired Energy Metabolism. *Neurochem Res.* 2019;44(1):102–16.
108. Clay HB, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(3):311–24.
109. Sequeira A, Martin MV, Rollins B, Moon EA, Bunney WE, Macciardi F, et al. Mitochondrial mutations and polymorphisms in psychiatric disorders. *Front Genet.* 2012;3:103.
110. Tyrka A. Alterations of Mitochondrial Dna. *Biol Psychiatry.* 2016;79(2):78–86.
111. de Sousa RT, Uno M, Zanetti MV, Shinjo SM, Busatto GF, Gattaz WF, et al. Leukocyte mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2014;48:32–5.
112. Kumar P, Efsthopoulos P, Millischer V, Olsson E, Bin Wei Y, Brüstle O, et al.

- Mitochondrial DNA copy number is associated with psychosis severity and anti-psychotic treatment. *Sci Rep.* 2018;8(1):12743.
113. Kageyama Y, Kasahara T, Kato M, Sakai S, Deguchi Y, Tani M, et al. The relationship between circulating mitochondrial DNA and inflammatory cytokines in patients with major depression. *J Affect Disord.* 2018;233:15–20.
 114. García-de la Cruz DD, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, Martínez-Magaña JJ, Genis-Mendoza AD, Nicolini H, et al. Association between mitochondrial DNA and cognitive impairment in schizophrenia: Study protocol for a mexican population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1717–22.
 115. Olivero P, Lozano C, Sotomayor-Zárate R, Meza-Concha N, Arancibia M, Córdova C, et al. Proteostasis and Mitochondrial Role on Psychiatric and Neurodegenerative Disorders: Current Perspectives. *Neural Plast.* 2018;2018:6798712.
 116. Rajasekaran A, Venkatasubramanian G, Berk M, Debnath M. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: Pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;48:10–21.
 117. Ben-Shachar D. Mitochondrial multifaceted dysfunction in schizophrenia; complex I as a possible pathological target. *Schizophr Res.* 2017;187:3–10.
 118. West AP, Shadel GS, Haven N. Inflammatory Pathology. 2017;17(6):363–75.
 119. Johnsen E, Fathian F, Kroken RA, Steen VM, Jørgensen HA, Gjestad R, et al. The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):1–11.
 120. Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: The potential role of

- oxidative stress. *Aging Dis.* 2014;5(4):256–62.
121. Nucifora LG, Tanaka T, Hayes LN, Kim M, Lee BJ, Matsuda T, et al. Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1215.
122. Reyes-Madriral F, León-Ortiz P, Mao X, Mora-Durán R, Shungu DC, de la Fuente-Sandoval C. Striatal Glutathione in First-episode Psychosis Patients Measured In Vivo with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Arch Med Res.* 2019;50(4):207–13.
123. Reyazuddin M, Azmi SA, Islam N, Rizvi A. Oxidative stress and level of antioxidant enzymes in drug-naive schizophrenics. *Indian J Psychiatry.* 2014;56(4):344–9.
124. Hagen JM, Sutterland AL, da Fonseca Pereira de Sousa PAL, Schirmbeck F, Cohn DM, Lok A, et al. Association between skin autofluorescence of advanced glycation end products and affective disorders in the lifelines cohort study. *J Affect Disord.* 2020;275:230–7.
125. Morris G, Walder KR, Berk M, Marx W, Walker AJ, Maes M, et al. The interplay between oxidative stress and bioenergetic failure in neuropsychiatric illnesses: can we explain it and can we treat it?. *Mol Biol Rep.* 2020;47(7):5587–5620.
126. Singh G, Singh V, Schneider JS. Post-translational histone modifications and their interaction with sex influence normal brain development and elaboration of neuropsychiatric disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(8):1968–81.
127. Fallah MS, Szarics D, Robson CM, Eubanks JH. Impaired Regulation of Histone

- Methylation and Acetylation Underlies Specific Neurodevelopmental Disorders. *Front Genet.* 2021;11:613098.
128. Tognini P, Napoli D, Pizzorusso T. Dynamic DNA methylation in the brain : a new epigenetic mark for experience-dependent plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:331.
129. McKinney BC, Lin H, Ding Y, Lewis DA, Sweet RA. DNA methylation evidence against the accelerated aging hypothesis of schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2017;3(1):13.
130. Voisey J, Lawford BR, Morris CP, Wockner LF, Noble EP, Young RMD, et al. Epigenetic analysis confirms no accelerated brain aging in schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2017;3(1):26.
131. Viana J, Hannon E, Dempster E, Pidsley R, Macdonald R, Knox O, et al. Schizophrenia-associated methylomic variation: molecular signatures of disease and polygenic risk burden across multiple brain regions. *Hum Mol Genet.* 2017;26(1):210–25.
132. Hannon E, Dempster E, Viana J, Burrage J, Smith AR, Macdonald R, et al. An integrated genetic-epigenetic analysis of schizophrenia: Evidence for co-localization of genetic associations and differential DNA methylation. *Genome Biol.* 2016;17(1):1–16.
133. McKinney BC, Lin H, Ding Y, Lewis DA, Sweet RA. DNA methylation age is not accelerated in brain or blood of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;196:39–44.

134. Kowalec K, Hannon E, Mansell G, Burrage J, Ori APS, Ophoff RA, et al. Methylation age acceleration does not predict mortality in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1).
135. Lu AT, Xue L, Salfati EL, Chen BH, Ferrucci L, Levy D, et al. GWAS of epigenetic aging rates in blood reveals a critical role for TERT. *Nat Commun*. 2018;9(1).
136. Gibson J, Russ TC, Clarke TK, Howard DM, Evans KL, Walker RM, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of epigenetic age acceleration. *PLoS Genet*. 2019;15(11):e1008104.
137. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:425–48.
138. Boardman JD, Blalock CL, Pampel FC. Trends in the Genetic Influences on Smoking. *J Health Soc Behav*. 2010;51(1):108–23.
139. Bell CG, Lowe R, Adams PD, Baccarelli AA, Beck S, Bell JT, et al. DNA methylation aging clocks: Challenges and recommendations. *Genome Biol*. 2019;20(1):1–24.
140. Dada O, Adanty C, Dai N, Jeremian R, Alli S, Gerretsen P, et al. Biological aging in schizophrenia and psychosis severity: DNA methylation analysis. *Psychiatry Res*. 2021;296:113646.
141. Wu X, Ye J, Wang Z, Zhao C. Epigenetic Age Acceleration Was Delayed in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2021;47(3):803-811.
142. Bozikas VP, Kosmidis MH, Kiosseoglou G, Karavatos A. Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2006;47(2):136–43.

143. Ekerholm M, Firus Waltersson S, Fagerberg T, Söderman E, Terenius L, Agartz I, et al. Neurocognitive function in long-term treated schizophrenia: A five-year follow-up study. *Psychiatry Res.* 2012;200(2–3):144–52.
144. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(10):1107–12.
145. Solís-Vivanco R, Rangel-Hassey F, León-Ortiz P, Mondragón-Maya A, Reyes-Madrigal F, De La Fuente-Sandoval C. Cognitive Impairment in Never-Medicated Individuals on the Schizophrenia Spectrum. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(5):543–5.
146. Cruz BF, de Campos-Carli SM, de Oliveira AM, de Brito CB, Garcia ZM, do Nascimento Arifa RD, et al. Investigating potential associations between neurocognition/social cognition and oxidative stress in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2021;298:113832.

Capítulo 10

Envejecimiento y trastorno bipolar

José Humberto Nicolini Sánchez, Alma Delia Genis Mendoza y José Jaime Martínez Magaña

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una de las enfermedades más representativas en la psiquiatría, se caracteriza por episodios de depresión y de manía. La etiología del TB es multifactorial porque confluyen tanto factores biológicos, como ambientales. Estudios epidemiológicos apuntan a que los pacientes con trastorno bipolar podrían envejecer más rápido y presentar mayores tasas de enfermedades metabólicas asociadas con la edad. En el presente capítulo exponemos distintos aspectos del TB, iniciando con las características clínicas y biológicas, y posteriormente la descripción de los mecanismos biológicos descritos hasta el momento asociados con el envejecimiento. La evidencia de estudios de neuroimagen sugiere también que el cerebro de los pacientes con TB podría presentar una degeneración acelerada. Además, se han identificado alteraciones del sistema inmune o alteraciones en las vías biológicas que regulan el estrés oxidativo, mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt), junto con una reducción de telómeros e incremento en la aceleración de la edad epigenética, lo cual apunta a un potencial envejecimiento molecular acelerado. Aun cuando existe evidencia de un envejecimiento acelerado en pacientes con diagnóstico de TB, las investigaciones hasta el momento se derivan de estudios con tamaños de muestras pequeños y muchas veces sin muestras

de replicación, lo que impacta en las potenciales conclusiones que podemos derivar de ellos. Si hablamos de poblaciones geriátricas en México, los estudios en pacientes con diagnóstico bipolar son prácticamente nulos, lo que abre nuevas áreas de investigación alrededor de entender los mecanismos biológicos asociados al envejecimiento en esta población.

10.1 Características clínicas del trastorno bipolar

El TB es un conjunto de trastornos afectivos o también conocidos como del estado de ánimo, que se caracterizan por la presencia de episodios depresivos mayores, manía o hipomanía [1–3]. Un episodio depresivo mayor se caracteriza por la presencia de cinco o más de los siguientes síntomas: disminución en el estado de ánimo (tristeza, llanto, sentimiento de vacío, desesperanza), pérdida o reducción de energía (cansancio), pérdida de interés en actividades normales (deportes, pasatiempos, sexo, etcétera), pensamiento o ideación suicida, insomnio o dormir en exceso, sentimientos excesivos de culpa, disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, y pérdida o incremento del apetito. Mientras que un episodio de manía se caracteriza por tres o más de los siguientes síntomas: incremento en el optimismo (nerviosismo o tensión), un incremento en la energía (actividades cotidianas o agitación), sensación exagerada de autoconfianza, reducción en la necesidad de dormir, locuacidad inusual, distracción, aumento excesivo de ideas, tomar malas decisiones (compras compulsivas, prácticas sexuales de riesgo, inversiones absurdas, etc.). Los episodios de hipomanía presentan los mismos síntomas anteriores, solo que en una menor intensidad. De acuerdo con el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM, por las siglas en inglés de *diagnostic and*

statistical manual for mental disorders) en su quinta versión (DSM-5) [1], el TB se divide en: TBI, TBII y trastorno ciclotímico. Los pacientes con diagnóstico de TBI deben de haber presentado al menos un episodio de manía, seguido de un episodio depresivo mayor o uno hipomaniaco; donde bajo el episodio de manía puede existir una condición de separación de la realidad (psicosis). A diferencia, los pacientes con diagnóstico de TBII deben de presentar al menos un episodio depresivo mayor, y como mínimo un episodio hipomaniaco, pero nunca haber presentado un episodio maniaco. Mientras que, en el caso del trastorno ciclotímico, se deben de experimentar muchos episodios con síntomas depresivos (sin llegar a ser episodios depresivos mayores) e hipomaniacos durante un periodo de dos años (figura 10.1).

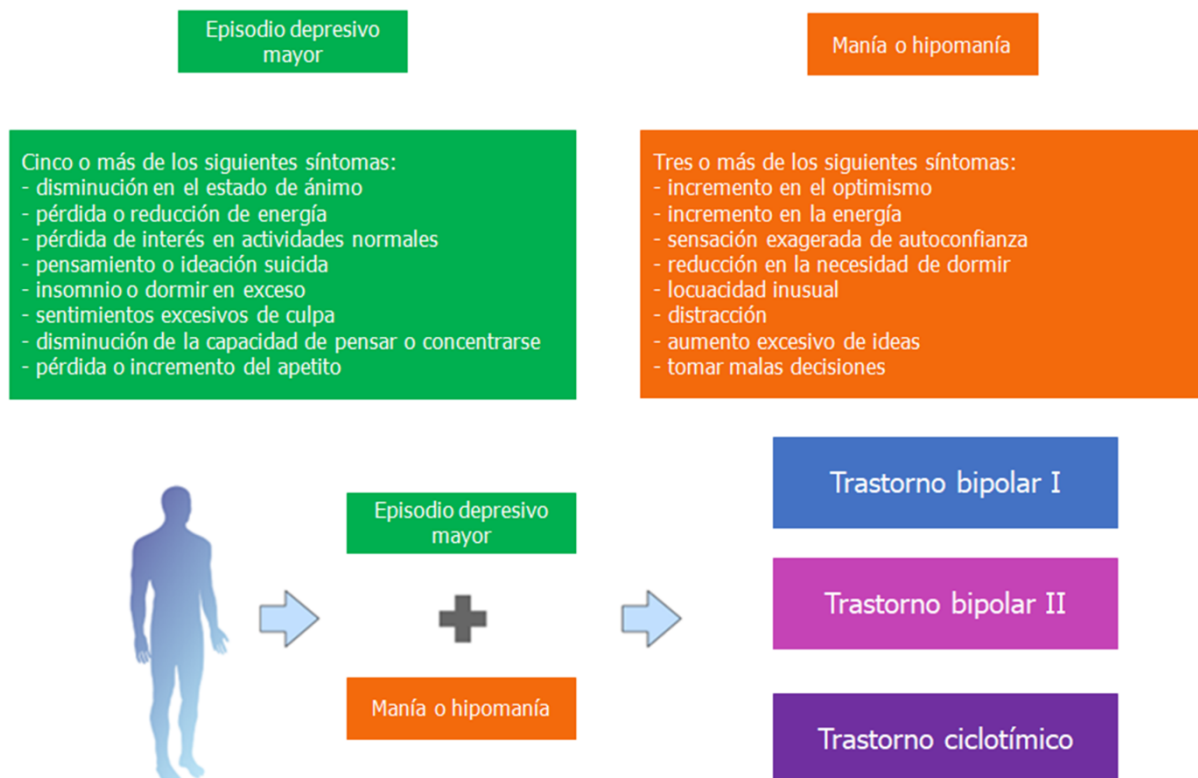


Figura 10.1. Resumen de las características clínicas del trastorno bipolar (TB). El TB se caracteriza por episodios depresivos y manía/hipomanía, los recuadros en la sección superior detallan los síntomas de cada tipo de episodio. En la parte inferior, se muestran los tres tipos de TB.

El diagnóstico del trastorno bipolar se basa en la entrevista clínica, sin que hasta el momento existan marcadores de laboratorio o imagenológicos [4]. La entrevista clínica, consiste en una serie de cuestionamientos que el médico realiza al paciente durante su visita, lo cual permite evaluar los síntomas o conductas del paciente. Dicha entrevista puede ser complementada con una serie de cuestionarios, que han sido estandarizados, que permiten evaluar de forma más sistemática al paciente y por consiguiente, tener una idea más precisa de los síntomas que presenta el paciente. Dentro de las entrevistas diagnósticas podemos encontrar: la entrevista diagnóstica para psicosis y trastornos afectivos (DIPAD, por las siglas en inglés de *diagnostic interview for psychosis and affective disorders*) [5], la entrevista internacional neuropsiquiátrica mini (MINI, por las siglas en inglés de *mini-international interview for neuropsychiatric disorders*) [6], entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS, por las siglas en inglés de *diagnostic interview for genetic studies*) [7] y la entrevista de diagnóstico internacional compuesta (CIDI, por las siglas en inglés de *composite international diagnostic interview*) [8]. En el caso de las escalas podemos mencionar: la escala de calificación de Montgomery-Asberg (MADRS, por las siglas en inglés de *Montgomery-Asberg rating scale*) [9], escala de calificación de manía de Young (YMRS, por las siglas en inglés de *Young mania rating scale*), escala de calificación de Hamilton para ansiedad (HAM-A)

[10], escala de calificación psiquiátrica breve (BPRS) [11] y la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) [12]. Es de suma importancia señalar que las entrevistas y las escalas deben ser aplicadas por profesionales de la salud entrenados y capacitados en su implementación.

10.2 Aspectos histopatológicos del trastorno bipolar

El TB, al momento de la escritura del presente capítulo, carece de un marcador histopatológico que permita diferenciarlo o diagnosticarlo. Sin embargo, en la revisión sistemática más reciente sobre los cambios histopatológicos del TB, se encontraron un total de 81 artículos científicos explorando este aspecto [13]. Solo dos cambios histopatológicos han mostrado replicación en distintas poblaciones, lo que podría apuntar a que dichos cambios son consistentes en el trastorno bipolar: la reducción de la densidad glial en la corteza subgenual cingulada anterior [14–16] y la reducción de la densidad de neuronas positivas a calbindina en la corteza prefrontal [17,18]. Una limitante de los estudios histopatológicos en TB realizados hasta el momento es que se han limitado a tamaños de muestra pequeños ($n < 20$ individuos) y que muy pocos han sido replicados en muestras diferentes, lo que no permite que sean concluyentes.

10.3 Estudios de neuroimagen del trastorno bipolar

Los estudios de neuroimagen nos permiten analizar diferentes aspectos de la función y estructura cerebral en pacientes con diagnóstico de TB. Los estudios de neuroimagen en el TB han demostrado disfunciones en circuitos cerebrales relacionados con el

procesamiento y regulación de las emociones, así como en circuitos relacionados con la regulación de las señales de recompensa [19]. Las disfunciones de los circuitos más consistentemente observados se encuentran en el circuito cortical frontal–hipocampal–amigdalino de forma bilateral y en el circuito izquierdo de la zona del estriado ventrolateral y la orbitofrontal cortical. A nivel estructural, los cambios más consistentes son el incremento de las hiperseñales de la sustancia blanca en la corteza frontal, amígdala e hipocampo; y una disminución de la anisotropía de la sustancia blanca en las regiones corticales y subcorticales [20–22].

Los estudios de neuroimagen en el TB han identificado cambios cerebrales neurodegenerativos y progresivos [23], los cuales podrían estar asociados al envejecimiento. En una revisión sistemática de estudios longitudinales, se encontró que los cambios estructurales, principalmente el volumen de la sustancia blanca, son progresivos en la corteza cingulada anterior y frontal [24]. Dentro de la progresión de los cambios cerebrales, una de las variables que juega un papel importante es la edad de inicio del trastorno; derivado de que los individuos con diagnóstico de trastorno bipolar en la niñez o adolescencia presentan cambios cerebrales más progresivos comparados con aquellos que inician con la enfermedad en edades adultas [25–27]. De forma oportuna, el tratamiento farmacológico podría detener la progresión de los cambios cerebrales. El tratamiento con litio, principal fármaco utilizado en el tratamiento del TB, se ha asociado con un aumento, a largo plazo, de la materia gris total y del volumen en áreas cerebrales como la corteza frontal y el hipocampo [23,28,29]. Los cambios cerebrales, al ser progresivos, podrían estar asociados a un proceso normal de envejecimiento, pero

también por efecto de los cambios neurobiológicos en el trastorno, dichos cambios podrían acelerarse.

10.4 Bases genéticas y moleculares del trastorno bipolar

El TB, como la mayoría de los trastornos psiquiátricos, es un trastorno complejo. Los trastornos psiquiátricos se caracterizan porque existe la interacción de factores de riesgo ambiental y biológico para la manifestación de la sintomatología. Dentro de los factores de riesgo ambientales con mayor evidencia científica, se incluye a la adversidad en la infancia y la seropositividad a *Toxoplasma gondii* [30]. Uno de los factores de riesgo biológicos que se ha asociado al TB es el factor genético. En estudios epidemiológicos, basados en gemelos monocigóticos, se estima una concordancia de 60 a 80% [31–33], además de que los familiares de individuos con diagnóstico de TB presentan un riesgo cerca de siete veces más alto de desarrollar el trastorno [34]; sugiriendo que el padecimiento tiene un trasfondo genético. Hasta el momento, se han identificado formas del trastorno que siguen un patrón de herencia Mendeliano [32,35–38], pero son pocos los pacientes afectados por este. La gran mayoría de los pacientes con TB presentan un inicio esporádico, sin herencia tipo Mendeliana, lo que sugiere que existe una interacción entre genética y ambiente para el desarrollo de la enfermedad. En años recientes, el riesgo genético de padecer TB se ha analizado mediante la aplicación de una metodología conocida como estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por las siglas en inglés de *genome-wide association study*). Los GWAS son un conjunto de algoritmos matemáticos e informáticos que comparan las frecuencias de alelos de los genes distribuidos en todo el genoma entre casos y controles, lo que permite identificar

regiones en el genoma asociadas al fenotipo (por ejemplo: TB). Los GWAS se conocen como estudios libres de hipótesis ya que, al evaluar todo el genoma, identifican regiones con un potencial efecto en la enfermedad. Al evaluar miles de variantes genéticas distribuidos en todo el genoma a la vez, los GWAS facilitan la evaluación del factor genético asociado al trastorno sin la desviación derivada de solo evaluar pocos genes.

Los estudios de GWAS en el TB han permitido identificar cientos de *loci* asociados [39–41]. Derivado de los genes asociados, mediante análisis bioinformáticos, se han encontrado vías biológicas asociadas al trastorno bipolar, como la señalización glutamatérgica y dopaminérgica, la remodelación adrenérgica del citoesqueleto, la autofagia, moléculas de adhesión celular, transmisión neuronal, y señalización *Wnt* y *Notch* [42–45]. Además, mediante la integración de datos derivados de estudios de GWAS y expresión diferencial, se han identificado vías biológicas sustentadas por información derivada de distintas metodologías. Dentro de las vías de señalización identificadas, se incluyen: la de fosfolipasa C (*PLCE1*, *ITPR2*, *PLCG2*, *CREBBP*, *MEF2C*, *ARHGEF3*, *GNG2*, *PLD1*), la vía de señalización cardiaca beta adrenérgica (*AKAP12*, *PDE7B*, *CACNA1C*, *GNG2*, *PPP2R5E*), la del glutamato (*GRM7*, *GRM1*, *GNG2*), la vía de liberación de la hormona corticotropina (*GLI3*, *ITPR2*, *PLCG2*, *MEF2C*), de la endotelina (*PLCE1*, *ITPR2*, *PLCG2*, *PLA2R1*, *PLD1*) y la de hipertrofia cardiaca (*PLCE1*, *PLCG2*, *CREBBP*, *CACNA1C*, *MEF2C*, *GNG2*) [46].

10.5 Envejecimiento y trastorno bipolar

Un aspecto poco estudiado en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar es el envejecimiento. Un punto importante a diferenciar en el envejecimiento de pacientes con diagnóstico de TB, es la temporalidad donde se realizó el diagnóstico, por lo que podemos agrupar a las personas en edades avanzadas diagnosticadas con trastorno bipolar en dos tipos: los que desarrollan la enfermedad en la vejez y aquellos que inician el trastorno en la adultez [47]. Desafortunadamente, el estudio de la población geriátrica con diagnóstico de TB es limitado, en consecuencia, el conocimiento de los procesos asociados al envejecimiento en pacientes con TB aún es limitado. Una hipótesis en relación con el envejecimiento en pacientes con diagnóstico de TB, hace referencia a que el envejecimiento podría ser más acelerado, lo que podría reducir significativamente su esperanza de vida. La evidencia epidemiológica sugiere que los pacientes con diagnóstico de TB presentan una mayor morbilidad y mortalidad temprana, comparado con la población general [48,49]. De forma general, las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con TB son las enfermedades cardiovasculares, metabólicas, el suicidio y el cáncer [50,51]. Los pacientes con diagnóstico de TB comienzan a tener una mayor morbilidad cardiovascular y metabólica en la mediana edad [52–54]. El aumento en la incidencia de enfermedades en etapas tempranas en pacientes con trastorno bipolar sugiere que se incrementa el riesgo de mortalidad temprana. Debido al incremento de comorbilidades, los pacientes con diagnóstico de TB que sobreviven hasta la vejez probablemente presentarán una potencial acumulación de morbilidad, donde futuros estudios son requeridos para entender a los pacientes con diagnóstico de TB en edad geriátrica. Algunos factores ambientales, como el consumo de tabaco, las dietas con bajo

aporte nutrimental, el abuso de sustancias y las alteraciones metabólicas, han sido asociados con el incremento en la morbilidad efecto de enfermedades cardiovasculares. Se ha hipotetizado que una parte del incremento en la morbilidad asociada al TB y su efecto en el envejecimiento se debe, en parte, a la genética del trastorno. Mediante los escaneos a nivel de genoma completo en el trastorno bipolar y las enfermedades cardiovasculares, se ha establecido que ambos fenotipos podrían compartir variantes genéticas y vías moleculares comunes [55–57]. La inflamación, la vía de la prolactina, la vía de la liberación de la hormona corticotropina, la señalización por la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), la señalización de la leptina y las rutas del ritmo circadiano, son vías donde existen genes con variantes asociadas tanto al TB como a enfermedades cardiovasculares, en específico algunos de los genes son: *MTHFR*, *CACNA1D*, *CACNB2*, *GNAS*, *ADRB1*, *NCAN*, *REST*, *FTO*, *POMC*, *BDNF*, *CREB*, *ITIH4*, *LEP*, *GSK3B*, *SLC18A1*, *TLR4*, *PPP1R1B*, *APOE*, *CRY2*, *HTR1A*, *ADRA2A*, *TCF7L2*, *MTNR1B* e *IGF1* [55-56].

Un aspecto asociado al envejecimiento, que parece tener una fuerte relación con el TB, es el deterioro cognitivo [58–61]. El deterioro cognitivo en individuos con diagnóstico de TB afecta áreas de la memoria de trabajo, atención, funciones ejecutivas y memoria verbal [61–63]. Los estudios longitudinales demuestran que el deterioro cognitivo se relaciona con la severidad y el curso de la enfermedad, donde individuos con formas más graves presentan mayor deterioro [64–67]. Sin embargo, el deterioro cognitivo en familiares de primer grado de individuos con diagnóstico de TB es mayor comparado con individuos sin antecedentes heredofamiliares, sugiriendo que el deterioro cognitivo en individuos con TB podría ser un endofenotipo [68–70]. Al momento no existe un consenso sobre la etiología del deterioro

cognitivo en individuos con diagnóstico de TB, pero se han asociado procesos neurodegenerativos y neuroprogresivos a dicho deterioro [71–75]. Como muchos de los procesos del TB, el deterioro cognitivo consiste en un fenómeno complejo, caracterizado por la reducción de áreas cerebrales debido a cambios celulares, como reducción de sinapsis neuronales, tamaño celular y densidad de células gliales [16,76–78]. Se ha hipotetizado que los cambios celulares asociados al deterioro cognitivo podrían ser efecto de cambios moleculares, como una disfunción mitocondrial, aumento de estrés oxidativo y un incremento de procesos inflamatorios (cerebrales y sistémicos) [73,75]; además de una reducción de los telómeros e incremento en la aceleración de la edad epigenética [79–82].

La mitocondria es un regulador fundamental de la muerte y supervivencia celular, por lo que presenta un papel fundamental en el proceso de envejecimiento [83,84]. Se ha propuesto una disfunción mitocondrial como el mecanismo asociado al deterioro cognitivo en el TB. Estudios en pacientes con trastorno bipolar reportan un metabolismo energético cerebral alterado y un aumento en las mutaciones en el ADNmt [85–87]. En estudios recientes, se reportó que el número de copias de ADN mitocondrial o CN-ADNmt (un marcador indirecto de función mitocondrial) se correlaciona con la aceleración de la edad epigenética, pero no con la longitud telomérica en individuos con diagnóstico de trastorno bipolar [88–90]. La mayor tasa de envejecimiento en individuos con TB se correlaciona con la disfunción mitocondrial, lo que incluso ha sido reportado a nivel cerebral en el hipocampo [91]. También se propone que la disfunción mitocondrial podría ser efecto de la interacción entre variantes genéticas codificadas en el núcleo y en la mitocondria [92,93]. De forma interesante, parece ser que la aceleración de la edad epigenética y la reducción en los telómeros, disminuye con el tratamiento a base de litio [81]. Por lo tanto, el tratamiento farmacológico podría disminuir

el envejecimiento acelerado en individuos con diagnóstico de trastorno bipolar, posiblemente aumentando así su esperanza de vida; al menos en aquellos con buena respuesta farmacológica y sin manifestación de efectos adversos [94–96].

La mitocondria es la encargada de la producción de energía celular mediante la fosforilación oxidativa, de forma paradójica también es la principal fuente de estrés oxidativo endógeno [97,98]. El estrés oxidativo a nivel mitocondrial se mantiene en homeostasis bajo la activación de distintos mecanismos, por lo que la disfunción mitocondrial conlleva una desregulación e incremento de estrés oxidativo, contribuyendo así al proceso de envejecimiento [99–101]. La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por las siglas en inglés de *reactive oxygen species*) en las mitocondrias puede aumentar por la disminución del transporte de electrones cuando la producción de ATP excede la demanda de energía de la célula, o cuando los complejos específicos de la cadena respiratoria se deterioran o se desacoplan [102]. El incremento del estrés oxidativo a nivel celular puede promover cambios que pueden ser rastreados por biomarcadores, como el malondialdehído, S-glutatión, mieloperoxidasa, oxidación lipídica, cambios en la expresión de genes relacionados con la homeostasis oxidativa, entre otros [103–105]. En individuos con diagnóstico de TB se han encontrado niveles aumentados de múltiples marcadores de estrés oxidativo a nivel periférico, como niveles aumentados de 8-oxo-2'-desoxiguanosina, un marcador de daño oxidativo al ADN [106–108]. Se han observado niveles reducidos de glutatión peroxidasa, niveles elevados de glutatión transferasa y glutatión reductasa en etapas avanzadas del trastorno [107,108]. Mediante metaanálisis, se sabe que los niveles de óxido nítrico, ácido tiobarbitúrico y lipoperoxidasa, se encuentran elevados en individuos con diagnóstico de trastorno bipolar [106]. El incremento de marcadores de estrés oxidativo también se observa en el cerebro,

especialmente en las regiones frontales, área cerebral donde se han identificado cambios con estudios de neuroimagen [109,110]. El incremento en el estrés oxidativo parece ser independiente de la edad (con los mismos niveles en la adolescencia que en la vejez) e inicia en la adolescencia, incluso, se ha identificado en familiares de primer grado de adolescentes con diagnóstico de TB [111,112], y se propone que favorece una disminución de las funciones ejecutivas (deterioro cognitivo), por lo que, posiblemente el estrés oxidativo se asocia con el endofenotipo cognitivo en el trastorno bipolar [113].

El incremento del estrés oxidativo puede promover y activar diferentes mecanismos de muerte celular, como la apoptosis, pero también la piroptosis, con lo cual se activan vías inflamatorias (mediadas principalmente por caspasa-1) [114–117]. La inflamación crónica es un mecanismo que se encuentra activo en enfermedades crónico degenerativas asociadas con la edad, como las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer y diabetes, por lo que, la presencia de este proceso en individuos con diagnóstico de trastorno bipolar podría explicar parcialmente los incrementos tanto en el envejecimiento como en la tasa de morbilidad observados [118–120]. A nivel periférico, algunos estudios reportan que los marcadores proinflamatorios se encuentran elevados, en particular durante los intervalos sintomáticos de manía y depresión (característicos del trastorno bipolar) [54]. La interleucina 6 (IL6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se reportan elevados durante los episodios depresivos, mientras que, interleucina 2 (IL2) e interleucina 4 (IL4) se elevan durante los períodos de manía [121,122].

10.6 Conclusiones

El presente capítulo resume los avances en el entendimiento del envejecimiento en pacientes con TB. En general, los pacientes con trastorno bipolar podrían envejecer más rápidamente desde la perspectiva clínica. Aún no conocemos a detalle si la aceleración en el envejecimiento es efecto de cambios biológicos o ambientales, como la alteración en la conducta o eventualmente un acceso limitado a servicios de salud, que pudieran potencializar el envejecimiento. Dentro de los cambios biológicos asociados a procesos de envejecimiento en pacientes con TB, encontramos la alteración del funcionamiento del sistema inmune o alteraciones en las vías biológicas que regulan el estrés oxidativo. Sumado a lo anterior, mutaciones en ADNmt, junto con una reducción de la longitud telomérica e incremento en la aceleración de la edad epigenética, han sido de los hallazgos que han sustentado el envejecimiento molecular acelerado en los pacientes con TB (figura 10.2). Consideramos importante recalcar que el conocimiento alrededor del envejecimiento en pacientes con TB aun es limitado, lo cual reduce nuestra capacidad de formular conclusiones sólidas.

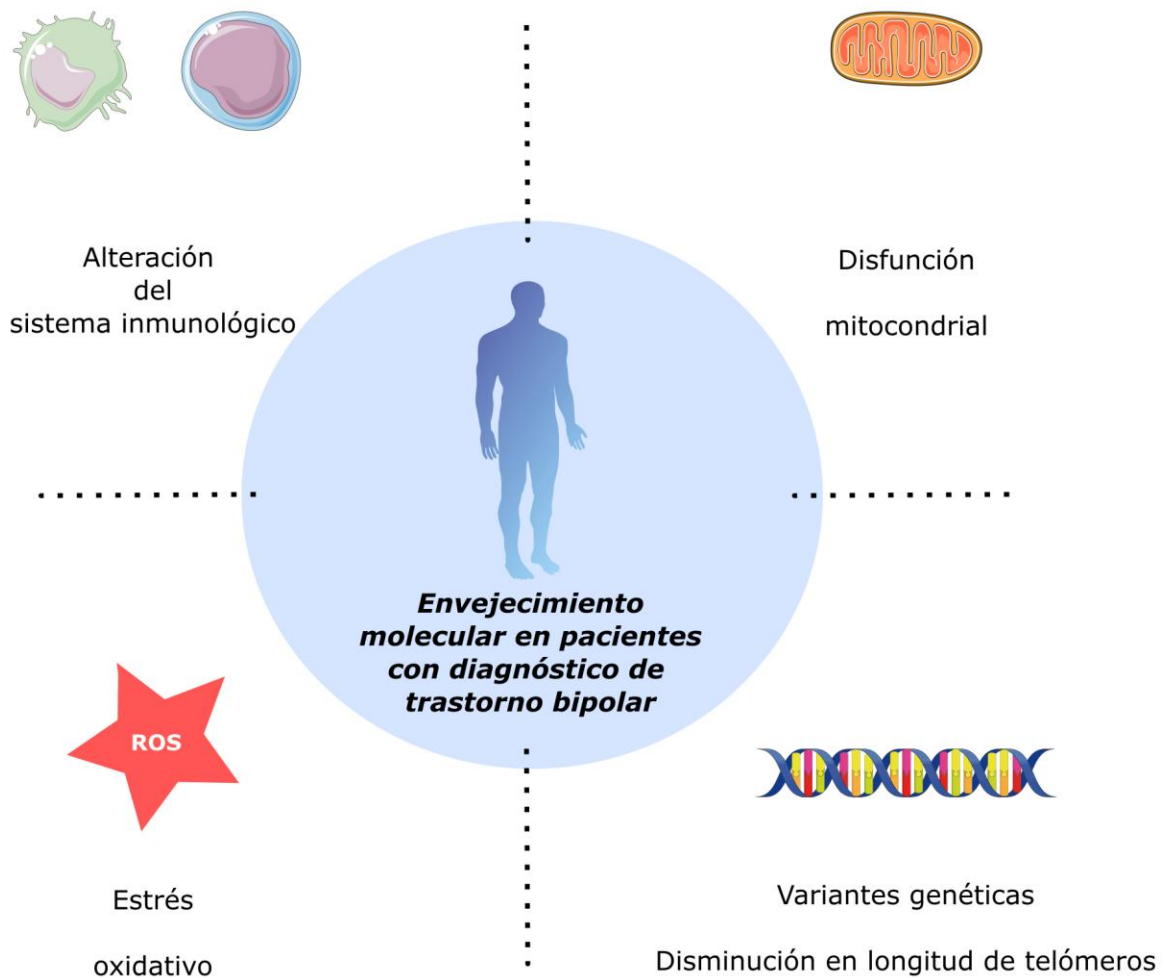


Figura 10.2. Alteraciones moleculares asociadas al envejecimiento en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar. Dentro de los mecanismos moleculares asociados encontramos alteración del sistema inmunológico, disfunción mitocondrial, incremento en el estrés oxidativo y variantes genéticas asociadas al trastorno bipolar que pueden ser compartidas con enfermedades cardiovasculares, además de la disminución en la longitud de los telómeros.

Bibliografía

1. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663–71.
2. Culpepper L. The diagnosis and treatment of bipolar disorder: decision-making in primary care. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(3):PCC.13r01609.
3. Severus E, Bauer M. Diagnosing bipolar disorders in DSM-5. *Int J bipolar Disord*. 2013;1:14.
4. Rating Scales and Safety Measurements in Bipolar Disorder and Schizophrenia - A Reference Guide. *Psychopharmacol Bull*. 2017;47(3):77–109.
5. Pato MT, Sobell JL, Medeiros H, Abbott C, Sklar BM, Buckley PF, et al. The genomic psychiatry cohort: partners in discovery. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013;162B(4):306–12.
6. Sheehan D V, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22–33;quiz 34-57.
7. Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(11):844–9.
8. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures.

- Arch Gen Psychiatry. 1988;45(12):1069–77.
9. Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, Miller R, Graves K. The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;73(5):544–8.
 10. Knesevich JW, Biggs JT, Clayton PJ, Ziegler VE. Validity of the Hamilton Rating Scale for depression. *Br J Psychiatry.* 1977;131:49–52.
 11. Sánchez R, Ibáñez MA, Pinzón A. Factor analysis and validation of a Spanish version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Colombia. *Biomedica.* 2005;25(1):120–8.
 12. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76.
 13. Harrison PJ, Colbourne L, Harrison CH. The neuropathology of bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2020;25(8):1787–808.
 14. Bouras C, Kövari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P. Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathol.* 2001;102(4):373–9.
 15. Williams MR, Hampton T, Pearce RK, Hirsch SR, Ansorge O, Thom M, et al. Astrocyte decrease in the subgenual cingulate and callosal genu in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(1):41–52.
 16. Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(22):13290-5.
 17. Beasley CL, Zhang ZJ, Patten I, Reynolds GP. Selective deficits in prefrontal

- cortical GABAergic neurons in schizophrenia defined by the presence of calcium-binding proteins. *Biol Psychiatry*. 2002;52(7):708–15.
18. Sakai T, Oshima A, Nozaki Y, Ida I, Haga C, Akiyama H, et al. Changes in density of calcium-binding-protein-immunoreactive GABAergic neurons in prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropathology*. 2008;28(2):143–50.
 19. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry*. 2014;171(8):829–43.
 20. Abramovic L, Boks MPM, Vreeker A, Verkooijen S, van Bergen AH, Ophoff RA, et al. White matter disruptions in patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(6):743–51.
 21. Bauer IE, Ouyang A, Mwangi B, Sanches M, Zunta-Soares GB, Keefe RS, et al. Reduced white matter integrity and verbal fluency impairment in young adults with bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res*. 2015;62:115–22.
 22. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN, Fotiadou A, Dorsch A, Vakharia K, et al. The role of diffusion tensor imaging and fractional anisotropy in the evaluation of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a literature review. *Neurosurg Focus*. 2016;41(3):E12.
 23. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):932–42.

24. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(3):418–35.
25. Lu D, Jiao Q, Zhong Y, Gao W, Xiao Q, Liu X, et al. Altered baseline brain activity in children with bipolar disorder during mania state: a resting-state study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:317–23.
26. Dickstein DP, Rich BA, Roberson-Nay R, Berghorst L, Vinton D, Pine DS, et al. Neural activation during encoding of emotional faces in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9(7):679–92.
27. Renk K, White R, Lauer BA, McSwiggan M, Puff J, Lowell A. Bipolar disorder in children. *Psychiatry J.* 2014;2014:928685.
28. Anand A, Nakamura K, Spielberg JM, Cha J, Karne H, Hu B. Integrative analysis of lithium treatment associated effects on brain structure and peripheral gene expression reveals novel molecular insights into mechanism of action. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):103.
29. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2679.
30. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord.* 2017;19(2):84–96.

31. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):251–69.
32. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet*. 2014;7:33–42.
33. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48–58.
34. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*. 1999;36(8):585-94.
35. Badner JA, Koller D, Foroud T, Edenberg H, Nurnberger JI Jr, Zandi PP, et al. Genome-wide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms. *Mol Psychiatry*. 2012;17(8):818–26.
36. Kerner B. Toward a Deeper Understanding of the Genetics of Bipolar Disorder. *Front psychiatry*. 2015;6:105.
37. Schulze TG. Genetic research into bipolar disorder: the need for a research framework that integrates sophisticated molecular biology and clinically informed phenotype characterization. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):67–82.
38. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R, et al. The familial transmission of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(5):441–7.
39. Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*.

2008;13(2):197–207.

40. Zhao B, Luo T, Li T, Li Y, Zhang J, Shan Y, et al. Genome-wide association analysis of 19,629 individuals identifies variants influencing regional brain volumes and refines their genetic co-architecture with cognitive and mental health traits. *Nat Genet.* 2019;51(11):1637–44.
41. Kim YJ, Go MJ, Hu C, Hong CB, Kim YK, Lee JY, et al. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nat Genet.* 2011;43(10):990–5.
42. Holmans P, Green EK, Pahwa JS, Ferreira MA, Purcell SM, Sklar P, et al. Gene ontology analysis of GWA study data sets provides insights into the biology of bipolar disorder. *Am J Hum Genet.* 2009;85(1):13–24.
43. O’Dushlaine C, Kenny E, Heron E, Donohoe G, Gill M, Morris D, et al. Molecular pathways involved in neuronal cell adhesion and membrane scaffolding contribute to schizophrenia and bipolar disorder susceptibility. *Mol Psychiatry.* 2011;16(3):286–92.
44. Le-Niculescu H, Patel SD, Bhat M, Kuczenski R, Faraone SV, Tsuang MT, et al. Convergent functional genomics of genome-wide association data for bipolar disorder: comprehensive identification of candidate genes, pathways and mechanisms. *Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(2):155–81.
45. Torkamani A, Topol EJ, Schork NJ. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association. *Genomics.* 2008;92(5):265–72.
46. Nurnberger JI Jr, Koller DL, Jung J, Edenberg HJ, Foroud T, Guella I, et al.

- Identification of pathways for Bipolar Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):657–64.
47. Sajatovic M, Forester BP, Gildengers A, Mulsant BH. Aging changes and medical complexity in late-life bipolar disorder: emerging research findings that may help advance care. *Neuropsychiatry (London)*. 2013;3(6):621–33.
 48. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*. 2002;68(2–3):167–81.
 49. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*. octubre de 2007;298(15):1794–6.
 50. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(9):844–50.
 51. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(1):20–5.
 52. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(1):40–7.
 53. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):31–40.
 54. Goldstein BI, Baune BT, Bond DJ, Chen PH, Eyler L, Fagiolini A, et al. Call to action regarding the vascular-bipolar link: A report from the Vascular Task Force of the International Society for Bipolar Disorders. *Bipolar Disord*. 2020;22(5):440–60.

55. Postolache TT, Del Bosque-Plata L, Jabbour S, Vergare M, Wu R, Gagnoli C. Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet.* 2019;180(3):186–203.
56. So HC, Chau KL, Ao FK, Mo CH, Sham PC. Exploring shared genetic bases and causal relationships of schizophrenia and bipolar disorder with 28 cardiovascular and metabolic traits. *Psychol Med.* 2019;49(8):1286–98.
57. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1007.
58. Lewandowski KE, Sperry SH, Malloy MC, Forester BP. Age as a predictor of cognitive decline in bipolar disorder. *Am J Geriatr psychiatry.* 2014;22(12):1462–8.
59. Kohler S, Marlinge E. Cognitive aging of bipolar patients. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2019;17(2):179–88.
60. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008;38(6):771–85.
61. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;(434):17–26.
62. Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a

- comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(9):1116–24.
63. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):149–62.
64. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2014;164:130–8.
65. Bora E, Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med*. 2017;47(16):2753–66.
66. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnín CDM, Torres I, et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(8):670–80.
67. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:3111–25.
68. Bora E, Özerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(4):293–300.
69. Bora E. A comparative meta-analysis of neurocognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2017;45:121–8.
70. Volkert J, Haubner J, Kazmaier J, Glaser F, Kopf J, Kittel-Schneider S, et al.

- Cognitive deficits in first-degree relatives of bipolar patients: the use of homogeneous subgroups in the search of cognitive endophenotypes. *J Neural Transm.* 2016;123(8):1001–11.
71. Andreasen NC. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):409–15.
 72. Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA, Anderson SJ, Begley A, Holm M, et al. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med.* 2013;43(4):801–11.
 73. Gildengers AG, Mulsant BH, Al Jurdi RK, Beyer JL, Greenberg RL, Gyulai L, et al. The relationship of bipolar disorder lifetime duration and vascular burden to cognition in older adults. *Bipolar Disord.* 2010;12(8):851–8.
 74. Drysdale E, Knight HM, McIntosh AM, Blackwood DH. Cognitive endophenotypes in a family with bipolar disorder with a risk locus on chromosome 4. *Bipolar Disord.* 2013;15(2):215–22.
 75. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 2012;141(1):1–10.
 76. Greenwood PM. Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. *Neuropsychology.* 2007;21(6):657–73.
 77. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A Gray N, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics

- for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):707–42.
78. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):766–77.
79. Powell TR, Dima D, Frangou S, Breen G. Telomere Length and Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(2):445–53.
80. Fries GR, Bauer IE, Scaini G, Wu MJ, Kazimi IF, Valvassori SS, et al. Accelerated epigenetic aging and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2017;7(12):1283.
81. Okazaki S, Numata S, Otsuka I, Horai T, Kinoshita M, Sora I, et al. Decelerated epigenetic aging associated with mood stabilizers in the blood of patients with bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):129.
82. Bengesser SA, Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Is the molecular clock ticking differently in bipolar disorder? Methylation analysis of the clock gene ARNTL. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(sup2):S21–9.
83. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004;116(2):205–19.
84. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443(7113):787–95.
85. Kato T. The role of mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Drug News Perspect*. 2006;19(10):597–602.
86. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord*.

2000;2(3 Pt 1):180–90.

87. Anglin R. Mitochondrial dysfunction in psychiatric illness. *Can J Psychiatry*. 2016;61(8):444-5.
88. Fries GR, Bauer IE, Scaini G, Wu MJ, Kazimi IF, Valvassori SS, et al. Accelerated epigenetic aging and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2017;7(12):1283.
89. Lin CW, Chang LC, Ma T, Oh H, French B, Puralewski R, et al. Older molecular brain age in severe mental illness. *Mol Psychiatry*. 2021;26(7):3646-3656.
90. Fries GR, Zamzow MJ, Andrews T, Pink O, Scaini G, Quevedo J. Accelerated aging in bipolar disorder: A comprehensive review of molecular findings and their clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;112:107–16.
91. Fries GR, Bauer IE, Scaini G, Valvassori SS, Walss-Bass C, Soares JC, et al. Accelerated hippocampal biological aging in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2020;22(5):498–507.
92. Ryu E, Nassan M, Jenkins GD, Armasu SM, Andreazza A, McElroy SL, et al. A Genome-Wide Search for Bipolar Disorder Risk Loci Modified by Mitochondrial Genome Variation. *Mol neuropsychiatry*. 2018;3(3):125–34.
93. Schulmann A, Ryu E, Goncalves V, Rollins B, Christiansen M, Frye MA, et al. Novel Complex Interactions between Mitochondrial and Nuclear DNA in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Mol neuropsychiatry*. 2019;5(1):13–27.
94. Zarse K, Terao T, Tian J, Iwata N, Ishii N, Ristow M. Low-dose lithium uptake

- promotes longevity in humans and metazoans. *Eur J Nutr.* 2011;50(5):387–9.
95. Castillo-Quan JI, Li L, Kinghorn KJ, Ivanov DK, Tain LS, Slack C, et al. Lithium Promotes Longevity through GSK3/NRF2-Dependent Hormesis. *Cell Rep.* 2016;15(3):638–50.
 96. Volkman C, Bschor T, Köhler S. Lithium Treatment Over the Lifespan in Bipolar Disorders. *Front psychiatry.* 2020;11:377.
 97. Sinha K, Das J, Pal PB, Sil PC. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Arch Toxicol.* 2013;87(7):1157–80.
 98. Holper L, Lan MJ, Brown PJ, Sublette EM, Burke A, Mann JJ. Brain cytochrome-c-oxidase as a marker of mitochondrial function: A pilot study in major depression using NIRS. *Depress Anxiety.* 2019;36(8):766–79.
 99. Che M, Wang R, Li X, Wang HY, Zheng XFS. Expanding roles of superoxide dismutases in cell regulation and cancer. *Drug Discov Today.* 2016;21(1):143–9.
 100. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev.* 2014;94(3):909–50.
 101. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell.* 2005;120(4):483–95.
 102. Archibald JM. Endosymbiosis and Eukaryotic Cell Evolution. *Curr Biol.* 2015;25(19):R911–21.
 103. Ho E, Karimi-Galougahi K, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA. Biological markers of

- oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.* 2013;1(1):483–91.
104. Czernska M, Mikołajewska K, Zieliński M, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Today's oxidative stress markers. *Med Pr.* 2015;66(3):393–405.
105. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(14):1144–70.
106. Andreatza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111(2–3):135–44.
107. Lundberg M, Biernacka JM, Lavebratt C, Druliner B, Ryu E, Geske J, et al. Expression of telomerase reverse transcriptase positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2020;286:112865.
108. Squassina A, Pisanu C, Vanni R. Mood Disorders, Accelerated Aging, and Inflammation: Is the Link Hidden in Telomeres? *Cells.* 2019;8(1):52.
109. Chang J, Yu R. Hippocampal connectivity in the aftermath of acute social stress. *Neurobiol Stress.* 2019;11:100195.
110. Wang S, Zhao Y, Zhang L, Wang X, Wang X, Cheng B, et al. Stress and the brain: Perceived stress mediates the impact of the superior frontal gyrus spontaneous activity on depressive symptoms in late adolescence. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(17):4982–93.

111. Andreatza AC, Gildengers A, Rajji TK, Zuzarte PM, Mulsant BH, Young LT. Oxidative stress in older patients with bipolar disorder. *Am J Geriatr psychiatry*. 2015;23(3):314–9.
112. Scola G, McNamara RK, Croarkin PE, Leffler JM, Cullen KR, Geske JR, et al. Lipid peroxidation biomarkers in adolescents with or at high-risk for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;192:176–83.
113. Newton DF, Naiberg MR, Andreatza AC, Scola G, Dickstein DP, Goldstein BI. Association of Lipid Peroxidation and Brain-Derived Neurotrophic Factor with Executive Function in Adolescent Bipolar Disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(4):647–56.
114. Ryter SW, Kim HP, Hoetzel A, Park JW, Nakahira K, Wang X, et al. Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(1):49–89.
115. Wang S, Ji LY, Li L, Li JM. Oxidative stress, autophagy and pyroptosis in the neovascularization of oxygen-induced retinopathy in mice. *Mol Med Rep*. 2019;19(2):927–34.
116. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(2):99–109.
117. Lugrin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol Chem*. 2014;395(2):203–30.
118. Bosma-den Boer MM, van Wetten ML, Pruijboom L. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9(1):32.

119. Kunnumakkara AB, Sailo BL, Banik K, Harsha C, Prasad S, Gupta SC, et al. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *J Transl Med.* 2018;16(1):14.
120. Liu CH, Abrams ND, Carrick DM, Chander P, Dwyer J, Hamlet MRJ, et al. Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: challenges and opportunities. *Nat Immunol.* 2017;18(11):1175-80.
121. Pfaffenseller B, Fries GR, Wollenhaupt-Aguiar B, Colpo GD, Stertz L, Panizzutti B, et al. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(7):827–42.
122. Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, Barnes N, Chatterjee J, Gallacher D, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry.* 2018;213(3):514–25.

Capítulo 11

Envejecimiento y epilepsia

Iris Martínez Juárez, Marisol López López, Daniel Crail, Alberto Ortega Vázquez

Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes y afecta a personas de todas las edades, poblaciones, clases sociales y ubicaciones geográficas. Este padecimiento se presenta en ambos sexos, pero su prevalencia e incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres [1]. Si bien todas las personas con epilepsia experimentan convulsiones, no todas las personas con convulsiones tienen epilepsia. La definición conceptual de la epilepsia es: “un trastorno cerebral caracterizado por la predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición; se requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica.” En el caso de la definición operacional es: “la presencia de al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) con > 24 horas de diferencia. Una crisis no provocada (o refleja) y la probabilidad de crisis futuras (al menos 60%) después de dos crisis no provocadas en los siguientes 10 años [2]. El envejecimiento progresivo de la población mundial ha ocasionado un cambio en la incidencia y la prevalencia de la epilepsia según la edad, disminuyendo la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes y aumentando en los ancianos [3]. Las personas ≥ 65 años presentan la mayor incidencia de epilepsia de nuevo inicio que está asociada con

factores de riesgo como enfermedades vasculares, demencia, tumores cerebrales y traumatismos craneoencefálicos, entre otros [4,5].

11.1 Clasificación de crisis epilépticas y epilepsia

La clasificación de las crisis epilépticas ha sufrido grandes cambios durante el transcurso de los años con el objetivo de mantenerla actualizada y que sea funcional en la práctica clínica [6]. La última modificación, hecha por Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por las siglas en inglés de *International League Against Epilepsy*), la clasifica como de inicio focal y/o generalizado. Las crisis focales se conceptualizan como aquellas que se originan dentro de redes limitadas a un hemisferio cerebral que pueden originarse en estructuras subcorticales. El inicio es consistente de una crisis a otra, con patrones de propagación que pueden implicar el hemisferio ipsilateral y/o contralateral, y pueden ser con consciencia preservada o alterada. En el caso de las crisis generalizadas se originan en algún punto dentro de las redes, pero rápidamente involucran redes neuronales distribuidas bilateralmente. Estas redes bilaterales pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente incluyen toda la corteza, pueden ser asimétricas y el nivel de consciencia no es utilizado como clasificador; en la mayoría de los casos la consciencia se encuentra alterada [7].

11.2 Abordaje diagnóstico de la epilepsia

El abordaje de los pacientes con epilepsia es verificar que las crisis sean epilépticas, definir el tipo de crisis epilépticas y síndrome epiléptico, determinar la causa probable de

las crisis epilépticas y los factores desencadenantes, constituir tratamiento temprano con los fármacos anticrisis (FAC) adecuados, brindar un seguimiento del control de las crisis y de los efectos adversos de los fármacos, así como si repercuten en la calidad de vida del paciente [8].

11.3 Fármacos anticrisis

Los FAC constituyen la primera línea de tratamiento en los individuos con epilepsia. Desde 1936, con el descubrimiento de fenitoína, se han desarrollado múltiples FAC con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, ningún FAC ha demostrado tener alguna propiedad que modifique la enfermedad, solo reducen la ocurrencia de las convulsiones por lo que realmente es mejor denominarlos fármacos anticrisis o anticonvulsivantes en lugar de fármacos antiepilépticos [9]. La figura 11.1 muestra los mecanismos de acción de los principales FAC.

Por otro lado, es importante señalar que las terapias farmacológicas actuales no logran controlar las convulsiones en aproximadamente 30% de los pacientes [10]. Lo anterior, y el hecho de que se puede presentar riesgo de desarrollar reacciones adversas, es muy relevante porque puede ser un impedimento para lograr el éxito terapéutico al dificultar la adherencia al tratamiento e impactar en la calidad de vida del paciente [11]. En general, las personas que han iniciado la epilepsia después de los 60 años logran estar libres de crisis con dosis menores y utilizando menos FAC [12]. Un estudio para identificar el perfil de epilepsia mostró que los individuos de 60 años o más presentaron menos epilepsia

resistente a fármacos que los pacientes jóvenes (26% vs 51%, $p = 0.001$) y tomaban menos FAC (2.4 vs. 3.6, $p = 0.001$) [13].

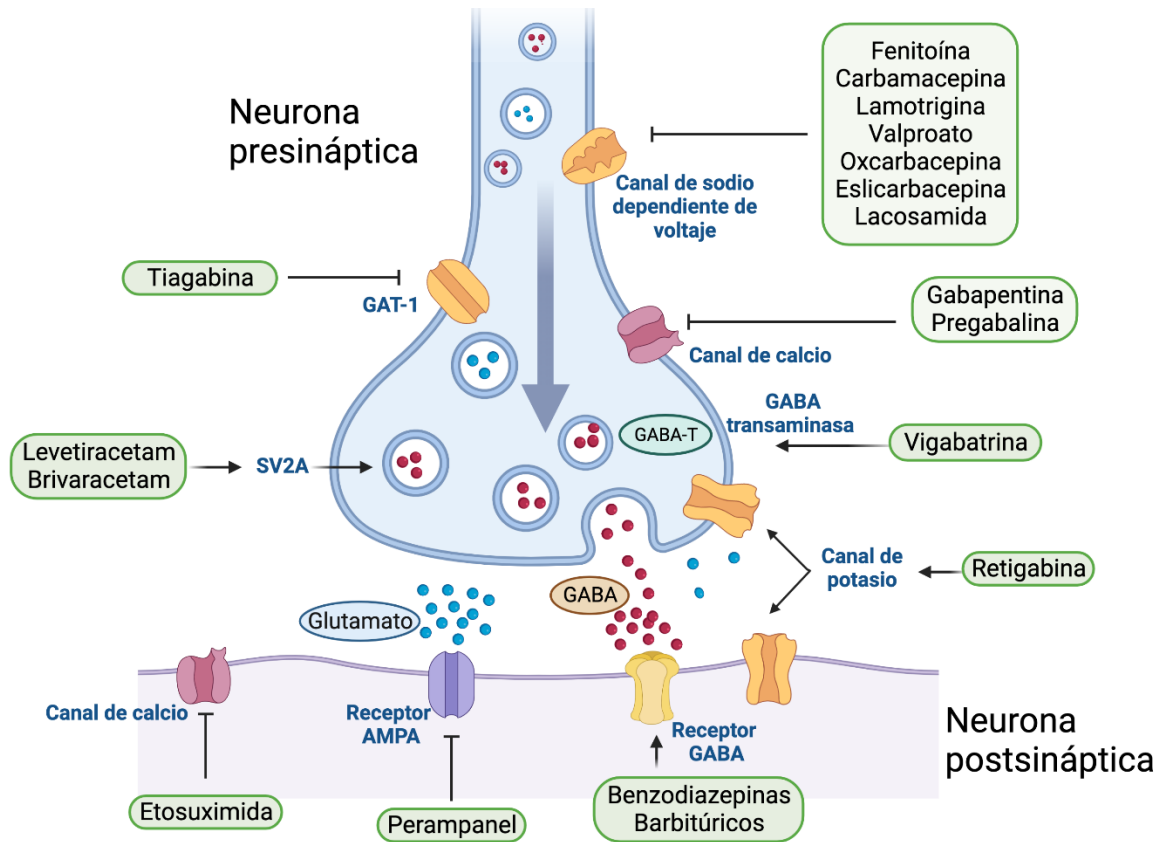


Figura 11.1. Sitios de acción de los principales fármacos anticrisis en la sinapsis.

Los fármacos anticrisis (FAC) tienen efectos inhibitorios (señalados con flechas sin punta ⊥) y excitadores (señalados con flechas →) de las terminaciones nerviosas. Los FAC actúan mediante diversos mecanismos que incluyen el bloqueo de los canales de sodio y de potasio, el aumento del neurotransmisor GABA mediante la inhibición de GABA-T, la potenciación inhibitoria de GABA mediante la unión con el receptor GABA, la inhibición del glutamato, la inhibición de GAT-1, y la modulación de la maquinaria de liberación

presináptica SV2A. **Abreviaturas:** GABA: ácido γ -aminobutírico; AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico; SV2A: glicoproteína de vesículas sinápticas 2A; GAT-1: transportador GABA 1 dependiente de sodio y cloruro; GABA-T: transaminasa GABA, enzima encargada del catabolismo de GABA. Con información de Sills y Rogawski [9], y Löscher 2021 [14].

La ILAE recomienda como monoterapias efectivas para las epilepsias focales sin tratamiento o de reciente diagnóstico a la lamotrigina y gabapentina [15]. No existen guías definidas para pacientes adultos mayores (AM) con otros tipos de crisis, por lo que en ellos es importante considerar los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos individuales, así como las comorbilidades y los medicamentos concomitantes para evitar las interacciones entre los fármacos. Por otro lado, la evidencia actual indica que es preferible la terapia con los nuevos FAC porque poseen un riesgo bajo de efectos adversos e interacciones medicamentosas [16].

Una publicación reciente sugiere tomar en cuenta cuatro consideraciones prácticas para seleccionar un FAC para los AM: la eficacia del FAC para prevenir las convulsiones; el potencial del FAC para causar efectos adversos relacionados con la memoria, la cognición, el estado de ánimo, la coordinación y el equilibrio, y la sedación entre otros problemas de calidad de vida; las interacciones fármaco-fármaco, no solo con otros FAC, sino también con los muchos otros fármacos y “productos naturales” comúnmente utilizados por muchos AM; y los factores económicos y prácticos adicionales [17].

El objetivo del tratamiento anticrisis en los AM, como en cualquier población, será la libertad de crisis con los mínimos efectos adversos posibles. El tratamiento con FAC se

inicia cuando se considera que existe un riesgo alto de crisis recurrentes, incluso antes de terminar el abordaje diagnóstico por el riesgo de sufrir alguna lesión grave durante una crisis [18].

Varios autores han comparado la respuesta a los anticrisis en AM encontrando porcentajes similares a los observados en poblaciones jóvenes; es decir, 60-80% tendrán una respuesta excelente [18,19]. Sin embargo, los AM presentan una mayor incidencia de eventos adversos al tratamiento anticrisis y de interacciones fármaco-fármaco por terapias concomitantes [20].

En la tabla 11.1 se resumen las condiciones farmacológicas de los AM que hay que considerar al prescribir el tratamiento con FAC.

Tabla 11.1. Consideraciones farmacológicas para el tratamiento de la epilepsia en adultos mayores [16,18,21–26].

Consideración	Posible consecuencia (C)/recomendación (R)
Disminución en el número y en la sensibilidad de los receptores.	C: efectos adversos más severos.
Disminución de la capacidad de mantener niveles estables de los FAC.	R: empezar dosis bajas e ir subiendo la dosis lentamente.
Función renal disminuida.	C: aumento en los niveles plasmáticos de los FAC. R: ajustar la dosis considerando la depuración de creatinina.
Disminución de la función hepática.	C: metabolismo disminuido y aumento de niveles séricos.

Envejecimiento y Salud Mental

	R: vigilancia estrecha de niveles séricos si están disponibles.
Menor peso magro y más grasa corporal.	C: afectación en distribución de medicamentos lipofílicos e hidrofílicos.
Menor cantidad de proteínas plasmáticas y albúmina.	C: incremento de la fracción libre de los FAC y mayor potencial tóxico. R: aumentos de dosis más lentamente con monitoreo de NS si están disponibles.
El aumento en la concentración de la alfa 1- glicoproteína ácida (AAG) puede alterar la unión de los medicamentos a las proteínas plasmáticas.	C: aumento de los niveles plasmáticos de algunos FAC con alta unión a proteínas. R: considerar dosis más bajas en condiciones que aumentan la AAG, como infartos, IC, infecciones, cirugías, EPOC.
Disminución de la densidad ósea (osteoporosis) en especial con FAC con propiedades de inductor enzimático.	C: inducción del metabolismo de la vitamina D. R: considerar suplementación de calcio y vitamina D. Vigilancia con densitometrías.
Los pacientes con enfermedad hepática pueden tener disminución de las proteínas plasmáticas transportadoras y del metabolismo de los FAC.	C: riesgo de intoxicación por aumento de la fracción libre del fármaco y su metabolismo más lento R: considerar el uso de FAC con bajo metabolismo hepático, p.ej. levetiracetam, gabapentina, vigabatrina y lacosamida y brivaracetam.

FAC: fármacos anticrisis; AAG: alfa 1- glicoproteína ácida; NS: niveles séricos; IC:

insuficiencia cardiaca; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Algunas consideraciones específicas de los fármacos anticrisis se resumen en la tabla 11.2.

Tabla 11.2. Efectos y características de los FAC a considerar para su uso en adultos mayores [16,24,27,28].

Anticrisis	Consideración para su uso en AM	Efectos neuropsiquiátricos
Brivaracetam	Pocos estudios en AM. Potencial de interacciones bajo. Mareo y fatiga.	Irritabilidad, depresión.
Carbamacepina	Inductor enzimático, interacciones farmacocinéticas, osteopenia; hiponatremia, mareos, riesgo de caídas; náusea; diplopía.	Psicotrópico positivo.
Clobazam	Somnolencia, mareo, riesgo de caídas.	Efectos negativos en la cognición (memoria y enlentecimiento).
Fenitoína	Niveles séricos terapéuticos estrechos; muchas interacciones farmacocinéticas (inductor enzimático potente); ataxia, mareo, riesgo de caídas, steopenia, hiperplasia gingival.	Efectos negativos en la cognición, irritabilidad.
Gabapentina	Enlentecimiento psicomotor, eficacia limitada, aumento de peso, edema en miembros inferiores.	Efectos ansiolíticos, somnolencia.
Lamotrigina	Riesgo de reacción alérgica; se ha asociado a temblor, náusea, fatiga. Titulación lenta.	Insomnio, sueños vívidos.
Lacosamida	Prolongación del intervalo PR (rara vez fibrilación o <i>flutter</i> auricular), mareo, diplopía.	Se han reportados efectos adversos en el estado de ánimo.
Levetiracetam	Pocas interacciones farmacológicas y farmacocinéticas.	Irritabilidad, depresión.
Oxcarbacepina	Hiponatremia, inductor enzimático; mareo y confusión por hiponatremia. Riesgo de reacción alérgica.	Hipersomnía. Estabilizador afectivo.
Pregabalina	Efectos positivos en dolor crónico, riesgo de mareo y caídas, edema en miembros inferiores, aumento de peso.	Ansiolítico.

Primidona	Mareo, inductor enzimático P450 potente, osteopenia, interacciones farmacocinéticas.	Somnolencia, depresión.
Valproato de sodio y ácido valproico	Riesgo de hiperamonemia, trombocitopenia, aumento de peso, temblor, caída de pelo.	Estabilizador afectivo, efectos cognitivos negativos.
Topiramato	Trombocitopenia, aumento de peso, temblor, mareo, formación de cálculos renales. No es inductor del CYP450. Pérdida de peso, glaucoma.	Efecto estabilizador debatible, irritabilidad.
Vigabatrina	Fatiga, mareo, pérdida irreversible de la visión, inductor de P450.	Irritabilidad.

AM: adulto mayor.

11.3.1 Fármacos anticrisis asociados a deterioro cognitivo

Los FAC pueden afectar la función cognitiva a través de la supresión de la excitabilidad neuronal o por el aumento de la neurotransmisión inhibitoria [29]. Los principales efectos cognitivos de los FAC son sobre la atención y la velocidad psicomotriz [30].

Así mismo, se sabe que los AM con polifarmacia presentan un desempeño peor en las pruebas neuropsicológicas de atención, memoria, y función ejecutiva. Los efectos adversos cognitivos parecen ser menores con gabapentina, lamotrigina y levetiracetam; en comparación con carbamacepina. Entre los FAC de segunda generación, el topiramato se considera con mayores riesgos de disfunción cognitiva [30]. También es importante recordar que las benzodiazepinas usadas para el control de la epilepsia, como el clonazepam y el clobazam, tienen efectos negativos en la memoria, atención, y velocidad de reacción, entre otros. Los FAC considerados con efectos neutros sobre la cognición son gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, lacosamida y pregabalina [27].

11.4 Epilepsias genéticas

Desde hace tiempo, la genética ha contribuido al campo de la epilepsia identificando algunos genes implicados en el padecimiento, esto ha permitido ampliar el conocimiento de la enfermedad y toda esta información ha sido de gran ayuda clínica [31]. Anteriormente, a las epilepsias hereditarias se les denominaba “idiopáticas”, pero el término cambió a “genéticas” debido a la mejoría en las técnicas de diagnóstico que han ayudado a establecer las causas moleculares de las mismas. Representan el 47% de todas las epilepsias, y se pueden clasificar dentro de tres grupos: las epilepsias monogénicas, las oligogénicas y poligénicas. El 2% de las epilepsias genéticas son monogénicas; sin embargo, la mayoría tienen una genética compleja [7].

11.4.1 Epilepsias genéticas progresivas

Dentro de estas epilepsias encontramos la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la enfermedad de Lafora, el síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF, por las siglas en inglés de *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) la lipofuscinosis neuronal ceroidea (NCL, por las siglas en inglés de *neuronal ceroid lipofuscinosis*) y la sialidosis. Estas enfermedades se identifican por crisis tónico clónicas generalizadas, mioclonías sensibles al estímulo y disfunción neurológica progresiva, demencia y ataxia [32]; son monogénicas y están causadas por mutaciones de *novo* en un gen particular [6].

11.5 Envejecimiento y epilepsia

Se ha documentado que la incidencia de epilepsia es mayor en los grupos de edad más jóvenes y en las personas mayores [1]. No obstante, el envejecimiento progresivo de la población mundial se acompaña de un cambio en la incidencia y la prevalencia de la epilepsia según la edad, con una disminución progresiva de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes y un aumento correspondiente en los ancianos [30].

La manifestación de convulsiones presenta un aumento sustancial tanto en la población anciana, que tiene un mayor riesgo de desarrollar epilepsia de nueva aparición o de inicio reciente, como en aquellos individuos con epilepsia crónica que envejecen. Las personas de 60 años o más tienen la mayor incidencia de epilepsia de nueva aparición. Los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de epilepsia de inicio reciente en estos individuos incluyen edad avanzada, factores metabólicos o tóxicos (p.ej., fármacos o cantidades excesivas de alcohol) y depresión. El aumento de la prevalencia de convulsiones de nueva aparición en personas de 60 años o más se debe a varios factores asociados con esta población en especial (aparte del aumento en el envejecimiento de la población), incluidas las condiciones coexistentes como las enfermedades cerebrovasculares, hipertensión arterial, diabetes y demencia; comorbilidades frecuentes en este grupo etario que deben ser una consideración importante cuando se trata a personas con epilepsia de inicio reciente [33]. Un estudio estimó 86 casos por 100,000 habitantes por año en una población bien definida en el primer año de edad, una tendencia a disminuir a alrededor de 23 a 31 por 100,000 en personas de 30 a 59 años; y un aumento posterior de hasta 180 por 100.000 en individuos mayores de 85 años [34]. Otro estudio realizado en Finlandia demostró el aumento de la incidencia de epilepsia de inicio reciente en personas de ≥ 60 años con el tiempo, de 57 por 100 000 en 1973 a 217

por 100 000 en 2013; un aumento de casi cinco veces [35]. Mientras que una investigación reveló que la tasa de hospitalización de personas ≥ 60 años con epilepsia de nueva aparición fue 52% en comparación con 15% en las personas con epilepsia crónica establecida [36]. Más aún, en un estudio de 7,461 pacientes con una edad promedio de 60 años y con epilepsia de nuevo diagnóstico y tratamiento se observó un exceso de mortalidad y de riesgo de hospitalización [37]. Por otro lado, un trabajo de revisión de la literatura identificó cinco estudios cuyos resultados mostraron que las personas ≥ 60 años con epilepsia de inicio reciente tienen deficiencias cognitivas significativas (p.ej. pérdida de memoria) y problemas psicológicos que incluyen depresión, ansiedad y fatiga [33]

11.5.1 Etiología de la epilepsia en los adultos mayores

Las etiologías más comunes de la epilepsia varían a lo largo de la vida. En los niños, la predisposición genética y las malformaciones congénitas o el accidente cerebrovascular son las causas más comunes; mientras que la lesión cerebral traumática, la infección, la cicatrización y los tumores se vuelven causas significativas en adultos jóvenes. En el caso de los AM las enfermedades cerebrovasculares, los desórdenes neurodegenerativos, los tumores y las lesiones cerebrales traumáticas son las causas más frecuentes de epilepsia [4].

Los estudios muestran que los accidentes cerebrovasculares son la etiología más común identificada en la epilepsia de aparición reciente en los AM ya que comprende el 15–40% de los casos [38,39]. Asimismo, la aparición de convulsiones en la vejez también se ha

asociado con un aumento significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular, lo que sugiere que la epilepsia puede ser un predictor de este evento [40].

Los posibles mecanismos para explicar la ocurrencia de convulsiones en pacientes con demencia incluyen la enfermedad cerebro vascular, y el depósito de péptido beta-amiloide en el cerebro de estos individuos [41]. La enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias también confieren un riesgo elevado de presentar convulsiones y epilepsia en comparación con la población general [30]. Por ejemplo, se ha informado que los pacientes con EA y las personas con otros tipos de demencia tienen un riesgo diez y seis veces mayor de convulsiones no provocadas, respectivamente, comparados con individuos sin demencia de la misma edad y sexo [42]. De hecho, la prevalencia de demencia en personas con epilepsia varía de 0.6 a 17.5%, con tasas más altas para la EA que para la demencia vascular [43]. Las convulsiones también contribuyen al deterioro cognitivo en las primeras etapas de la progresión de la EA, destacando la relevancia clínica del reconocimiento y tratamiento tempranos [44].

La lesión cerebral traumática (TBI, por las siglas en inglés de *traumatic brain injury*) es una lesión cerebral causada por una fuerza mecánica externa como un impacto en la cabeza, conmoción cerebral, fuerzas de aceleración-desaceleración, lesiones por explosión, o por un proyectil como una bala [45]. La TBI es un problema de salud pública relativamente común, siendo las caídas y los accidentes automovilísticos las causas más comunes para ello, y presentando una incidencia significativamente mayor en hombres de edad avanzada [46]. Inmediatamente después de la lesión, el cerebro sufre distintos cambios electrofisiológicos, que pueden detectarse mediante electroencefalografía [47]. Según la ubicación y el tipo de lesión cerebral, la TBI puede provocar una variedad de

comorbilidades posteriores como trastornos del estado de ánimo, trastorno de estrés postraumático y otros trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad, trastornos agresivos, cambios cognitivos, dolor crónico, problemas de sueño, deficiencias motoras o sensoriales, disfunción endocrina, trastornos gastrointestinales, mayor riesgo de infecciones, trastornos pulmonares y convulsiones, entre otras. Se ha informado que el 5% de todos los casos de epilepsia son resultado de un traumatismo, comprendiendo 10-20% de la epilepsia idiopática que se clasifica como postraumática [48]. El riesgo de presentar convulsiones por TBI aumenta con la pérdida de conciencia, la amnesia anterógrada >24 h, la fractura de cráneo, la contusión cerebral o el hematoma subdural [49].

11.5.2 Mecanismos de la epilepsia en los adultos mayores

Varios mecanismos han sido implicados para explicar la asociación entre el envejecimiento y la epilepsia. El estrés oxidativo, el desequilibrio entre radicales libres y antioxidantes, y la disfunción mitocondrial son factores que contribuyen a la aparición y evolución de la epilepsia [50]. La teoría de radicales libres del proceso de envejecimiento, propuesta por Harman en 1956, propone que los radicales libres producidos durante la respiración aeróbica tienen efectos dañinos sobre los componentes celulares y los tejidos conectivos, causando un daño acumulativo que resulta en el proceso de envejecimiento y, finalmente, en la muerte. La producción de radicales libres está asociada con la patogénesis de padecimientos del sistema nervioso central (SNC), como la enfermedad de Parkinson, los accidentes cerebrovasculares, la demencia y la epilepsia [51]. Los estudios han verificado que el estado epiléptico cambia el potencial redox y disminuye el nivel de

ATP, lo que puede provocar un colapso en la producción y el suministro de energía cerebral [52]. Por otro lado, las mitocondrias son fuentes importantes de generación de especies reactivas de oxígeno dentro de la célula, por lo que son especialmente vulnerables al estrés oxidativo. Este daño oxidativo da como resultado una alteración de la función mitocondrial y la señalización de la muerte celular, lo que finalmente desencadena diversas patologías como la epilepsia [53]. Varios estudios en modelos animales han demostrado un aumento en el estrés oxidativo mitocondrial y daño celular posterior a la presentación de convulsiones persistentes [54,55].

Además del estrés oxidativo, se ha documentado que las convulsiones generan condiciones proinflamatorias como el aumento de linfocitos T CD4(+) expresando interleucina 6 (IL-6) en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial en comparación con individuos sanos [56]. Lo anterior también parece contribuir al daño y muerte neuronal, lo que podría resultar en un telómero más corto. Esta hipótesis fue investigada en un estudio en el que se midió la longitud telomérica en leucocitos de 47 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial resistentes al tratamiento y en 47 controles sanos. Los resultados mostraron una longitud telomérica menor en el grupo de pacientes en comparación con el grupo control. La longitud de los telómeros no se asoció con el sexo, lado de la esclerosis del hipocampo, antecedentes familiares, etiología de las convulsiones, duración de la enfermedad o el puntaje Engel [57].

Existen pocos estudios enfocados a evaluar la función cognitiva en AM con epilepsia, ya sea en aquellos con epilepsia de inicio reciente o en aquellos con epilepsia de larga duración que progresan hasta la vejez [18]. Sin embargo, es importante destacar que algunos estudios sugieren que los AM con epilepsia tienen un mayor riesgo de desarrollar

deterioro cognitivo y, en última instancia, demencia [58]. En una cohorte de 257 AM (edad promedio: 71.5 años) con epilepsia de inicio reciente, se observó que antes del tratamiento, el 58% de los pacientes mostraba deficiencias en la función ejecutiva, cuyas causas incluyeron etiología cerebrovascular, comorbilidad neurológica, y mayor índice de masa corporal [59]. Tras el inicio del tratamiento, se observaron mayores déficits asociados a la politerapia con medicamentos anticonvulsivos [60,61]. También se ha documentado que los AM con epilepsia farmacorresistente tienen más déficits de habilidades cognitivas que los individuos más jóvenes con este tipo de epilepsia [62]. Según una visión del envejecimiento acelerado, la trayectoria del deterioro cognitivo con el envejecimiento en las personas con epilepsia se desvía más que la de las personas sanas a medida que pasa el tiempo; es decir, hay un declive cognitivo continuo a lo largo del tiempo [63].

11.6 Conclusiones

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta a más de 50 millones de personas a nivel mundial. El aumento del envejecimiento de la población mundial ha dado lugar a un mayor número de pacientes con epilepsia de nueva aparición o en riesgo de desarrollar la enfermedad. La edad es un factor muy importante en muchos aspectos de la epilepsia y debe considerarse a diferentes niveles. Las personas de 60 años o más tienen la mayor incidencia de epilepsia de inicio reciente, aunado a un mayor riesgo de hospitalización y fallecimiento. Se necesitan más estudios que investiguen la relación entre la epilepsia y la edad avanzada para poder implementar medidas preventivas en

las personas mayores, además de estudios con nuevos FAC para conocer qué tratamientos son los mejores en los adultos mayores con diferentes comorbilidades.

Bibliografía

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-91.
4. Pugh MJV, Knoefel JE, Mortensen EM, Amuan ME, Berlowitz DR, Van Cott AC. New-onset epilepsy risk factors in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):237-42.
5. Stefan H, May TW, Pfäfflin M, Brandt C, Füratsch N, Schmitz B, et al. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(5):283-93.
6. Tellez-Zenteno J, Velasco-Campos F, Velasco A, Alvarado PE, Kuri M, Cuellar-Herrera M, et al. *Epilepsia Un punto de vista iberoamericano* Editor Ana Luisa Velasco. 2019.

7. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
8. Humes H. David. Kelley's textbook of internal medicine. 4.^a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
9. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020;168:107966.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
11. Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, Llerena A, López-López M. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. *Neurologia*. 2018;33(3):165-76.
12. Lezaic N, Roussy J, Masson H, Jetté N, Keezer MR. Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population. *Epilepsy Behav EB*. 2020;102:106724.
13. Hernández-Ronquillo L, Thorpe L, Pahwa P, Téllez-Zenteno JF. Secular trends and population differences in the incidence of epilepsy. A population-based study from Saskatchewan, Canada. *Seizure*. 2018;60:8-15.
14. Löscher W. Single-Target Versus Multi-Target Drugs Versus Combinations of Drugs With Multiple Targets: Preclinical and Clinical Evidence for the Treatment or Prevention of Epilepsy. *Front Pharmacol*. 2021;12:730257.

15. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
16. Seo JG, Cho YW, Kim KT, Kim DW, Yang KI, Lee ST, et al. Pharmacological Treatment of Epilepsy in Elderly Patients. *J Clin Neurol Seoul Korea*. 2020;16(4):556-61.
17. Piccenna L, O'Dwyer R, Leppik I, Beghi E, Giussani G, Costa C, et al. Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2023;64(3):567-85.
18. Kotloski RJ, Dowding J, Hermann BP, Sutula TP. Epilepsy and aging. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:455-75.
19. Stephen LJ, Kelly K, Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2006;8(2):434-7.
20. Trinka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;180:33-6.
21. Arroyo S, Kramer G. Treating epilepsy in the elderly: safety considerations. *Drug Saf*. 2001;24(13):991-1015.
22. Krämer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:55-9.

23. Lee SK. Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases. *J Epilepsy Res.* 2019;9(1):27-35.
24. Motika PV, Spencer DC. Treatment of Epilepsy in the Elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(11):96.
25. Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(9):901-14.
26. Schaefer C, Cawello W, Waitzinger J, Elshoff JP. Effect of age and sex on lacosamide pharmacokinetics in healthy adult subjects and adults with focal epilepsy. *Clin Drug Investig.* 2015;35(4):255-65.
27. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10225):735-48.
28. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, Ramirez F, Tofighty A, Werhahn KJ, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol.* 2016;16(1):149.
29. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(6):385-407.
30. Beghi E, Beghi M. Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(2):191-7.

31. Poza-Aldea JJ. [Contributions to epilepsy genetics]. *Rev Neurol*. 2004;38(2):162-6.
32. Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1999;1(1):7-19.
33. Vu LC, Piccenna L, Kwan P, O'Brien TJ. New-onset epilepsy in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2208-17.
34. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
35. Sillanpää M, Gissler M, Schmidt D. Efforts in Epilepsy Prevention in the Last 40 Years: Lessons From a Large Nationwide Study. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):390-5.
36. Copeland LA, Ettinger AB, Zeber JE, Gonzalez JM, Pugh MJ. Psychiatric and medical admissions observed among elderly patients with new-onset epilepsy. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:84.
37. Chen Z, Liew D, Kwan P. Excess mortality and hospitalized morbidity in newly treated epilepsy patients. *Neurology*. 2016;87(7):718-25.
38. Hauser W, Allen HDC. *Epilepsy: Frequency Causes and Consequences*. Demos Medical Pub; 1990.
39. Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, Toyota T, Yamano M, Nakagawa M, et al. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure*. 2013;22(9):772-5.

40. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9416):1184-6.
41. Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(4):285-94.
42. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology.* 1996;46(3):727-30.
43. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2017;58(6):962-72.
44. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):311-22.
45. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):728-41.
46. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. *Brain Inj.* 2008;22(3):205-14.
47. Schmitt S, Dichter MA. Electrophysiologic recordings in traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:319-39.
48. Pitkänen A, Immonen R. Epilepsy related to traumatic brain injury. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2014;11(2):286-96.

49. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998;338(1):20-4.
50. Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PVP, de Abreu RNDC, Chaves EMC, do Vale OC, et al. Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:795259.
51. Kong Q, Lin CLG. Oxidative damage to RNA: mechanisms, consequences, and diseases. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2010;67(11):1817-29.
52. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia.* 1993;34 Suppl 1:S37-53.
53. Yang N, Guan QW, Chen FH, Xia QX, Yin XX, Zhou HH, et al. Antioxidants Targeting Mitochondrial Oxidative Stress: Promising Neuroprotectants for Epilepsy. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:6687185.
54. Liang LP, Patel M. Seizure-induced changes in mitochondrial redox status. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(2):316-22.
55. Waldbaum S, Liang LP, Patel M. Persistent impairment of mitochondrial and tissue redox status during lithium-pilocarpine-induced epileptogenesis. *J Neurochem.* 2010;115(5):1172-82.
56. Rosa DV, Rezende VB, Costa BS, Mudado F, Schütze M, Torres KC, et al. Circulating CD4 and CD8 T cells expressing pro-inflammatory cytokines in a cohort of mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2016;120:1-6.

57. Miranda DM, Rosa DV, Costa BS, Nicolau NF, Magno L a. V, de Paula JJ, et al. Telomere shortening in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020;166:106427.
58. Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain J Neurol.* 2018;141(6):1592-608.
59. Witt JA, Werhahn KJ, Krämer G, Ruckes C, Trinka E, Helmstaedter C. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(3):172-7.
60. Martin RC, Griffith HR, Faught E, Gilliam F, Mackey M, Vogtle L. Cognitive functioning in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(2):298-303.
61. Piazzini A, Canevini MP, Turner K, Chifari R, Canger R. Elderly people and epilepsy: cognitive function. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 5:82-4.
62. Sarkis RA, McGinnis S, Rushia SN, Park S, Ansari EE, Willment KC. Growing older with drug-resistant epilepsy: cognitive and psychosocial outcomes. *J Neurol.* 2018;265(5):1059-64.
63. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(4):445-54.

Capítulo 12

Terapéutica farmacológica y farmacogenómica en edad avanzada

Fernando de Andrés Segura, Humberto Fariñas, Carmen Mata-Martín, Adrián

LLerena

Introducción

Actualmente, dentro de la pirámide de población existe un destacable crecimiento del número de individuos situados en el grupo denominado como tercera edad. Situación que, en cualquier caso, se viene produciendo desde hace más de medio siglo principalmente debido al aumento de la esperanza de vida, en especial en países de renta media-alta. Este aumento en la esperanza de vida se debe en gran medida a distintos elementos, una buena parte de ellos relacionados con el estilo de vida y los avances en la prevención y el mantenimiento de la salud, con notable énfasis en aquel grupo poblacional. De hecho, la mayor prevalencia de enfermedades infecciosas hace un siglo, ha dado paso a una predominancia de las enfermedades crónicas. En consecuencia, el concepto de salud debe estar en continua evolución para su adaptación integral y dinámica a partir del desarrollo de abordajes desde diversas perspectivas y enfoques, así como de la integración de estructuras de cuidados sociales y sanitarios [1].

Uno de los factores fundamentales a considerar, es el aumento en el consumo de medicamentos por este sector de la población, pues son en la actualidad, los principales usuarios de medicamentos debido a la elevada prevalencia de enfermedades crónicas

en ese grupo. La mayor parte de esta población recurre de forma continua a varios fármacos simultáneamente, encontrándose en situación de politerapia farmacológica [2].

De forma más precisa, el 90% de las personas en edad avanzada (por encima de 65 años) consume un mínimo de un fármaco a la semana, siendo esta cifra menor, pero manteniéndose por encima del 40%, la referida a este sector de la población que utiliza un mínimo de cinco fármacos diferentes en el mismo período. Incluso, el 12% requiere más de 10 fármacos distintos por semana. Las mujeres encabezan este consumo; sobre todo de fármacos psicotrópicos y medicamentos para la artritis. En el caso de pacientes debilitados y/u hospitalizados, el consumo medio de medicamentos aumenta, pudiendo, en el caso particular de residentes de asilos, recibir entre 7-8 fármacos de forma regular. La complejidad fisiopatológica y la situación de polifarmacia a la que está sometido este grupo poblacional, lo enfrenta a una situación de mayor posibilidad de fracasos del tratamiento y un riesgo aún más elevado de reacciones adversas, pues los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento pueden estar vinculados a modificaciones a nivel farmacocinético y/o farmacodinámico [3].

Alrededor del 7% de las hospitalizaciones de emergencia para los pacientes mayores de 65 años están motivadas por efectos adversos de los fármacos y, entre estas, cerca de un 67% son provocadas por cuatro tipos de fármacos: hipoglucemiantes orales, insulinas y análogos, antitrombóticos y antiplaquetarios orales. Incluso, existen medicamentos que presentan mayor riesgo al prescribirse en la población de mayor edad, desaconsejando en ocasiones su administración, como es el caso de benzodiazepinas de acción larga, de amitriptilina, de clorpropamida, o de vasodilatadores periféricos [4-8].

Sin embargo, es frecuente la prescripción de fármacos no adecuados para este sector de la población, que lleva aparejado un aumento de la probabilidad de sufrir efectos adversos y, en consecuencia, de hospitalización o incluso la muerte. Esta propensión es muy habitual tanto en Europa como en Estados Unidos, con una variación de entre el 12%, en individuos que viven en la comunidad a un 40%, entre residentes de hogares de ancianos [5]. Se han realizado estudios en cohortes de pacientes hospitalizados en los que se ha descrito desde un 12 hasta un 58.5% de prescripción indebida de un fármaco [9-11].

A menudo, los adultos en edad avanzada reciben medicamentos para el tratamiento de síntomas menores, incluyendo tratamientos frente a efectos adversos generados por otros fármacos, aunque en numerosas ocasiones pueden tratarse de manera satisfactoria a través de métodos no farmacológicos, o simplemente reduciendo la dosis del principio activo que genera dichos efectos adversos. El empleo de estos fármacos, por tanto, es inapropiado, su relación costo-beneficio es reducido, con el consiguiente riesgo de que un fármaco adicional pueda ocasionar toxicidad añadida.

Para corregir este uso inapropiado de fármacos en adultos de edad avanzada, es imprescindible el desarrollo y puesta al servicio de la sociedad, de herramientas que permitan la individualización del tratamiento, entre las cuales son fundamentales aquellas de apoyo a la prescripción para una correcta implementación de la personalización de la misma, y su modelización en el tiempo. Para ello es fundamental determinar problemas potenciales y facilitar la individualización mediante la identificación de elementos posiblemente influyentes en la variabilidad de la respuesta al tratamiento farmacológico. Dentro de estos se pueden identificar: reacciones de hipersensibilidad, variaciones interindividuales en los procesos farmacocinéticos, deficiencia de la función renal y/o

hepática, comorbilidades, interacciones farmacológicas, variabilidad genética, etc. Por ende, la prescripción de una terapia farmacológica, tanto segura como efectiva, a este sector poblacional, se convierte en una situación compleja debido al volumen de variables existentes y además de considerar que [12]:

- el consumo de fármacos es el mayor entre todos los grupos etarios, luego existe un riesgo superior de efectos adversos y de interacciones farmacológicas, complicando así los cumplimientos terapéuticos [13];
- presentan una mayor prevalencia de enfermedades crónicas que son susceptibles de empeorar por el uso de fármacos, o que influyen en la respuesta del paciente a la terapia farmacológica;
- experimentan alteraciones a nivel farmacodinámico y/o farmacocinético [14];
- pueden sufrir disminuciones de reservas fisiológicas, que pueden agravarse por la prevalencia de enfermedades agudas y crónicas.

En cualquier caso, la presencia de variables genéticas (genómicas, epigenómicas y/o metagenómicas), de hábitos, fisiológicas y/o fisiopatológicas, crean una situación única y particular para cada prescripción y cada paciente de edad avanzada. Por tal razón, la gestión farmacoterapéutica en adultos de edad avanzada se convierte en un aspecto crítico para evitar el desarrollo de enfermedades, así como para prevenir potenciales reacciones adversas que pueden provocar alteraciones en la calidad de vida y situaciones de dependencia para estas personas.

12.1 Variables que afectan la respuesta a los fármacos

La aprobación de un medicamento por parte de la agencia reguladora correspondiente, y la consecuente creación de su ficha técnica, requieren del desarrollo previo de un conjunto de ensayos clínicos en los que el fármaco se prueba de manera individual en pacientes sin otra condición más que la tratada por el fármaco, y habitualmente no se incluye población de edad avanzada. Desafortunadamente, cuando estos medicamentos se comercializan, sus principales usuarios son personas de mayor edad, en muchos casos en condiciones de fragilidad, bajo tratamiento con otros medicamentos y otras dolencias.

Se han reportado cifras que indican que solo el 13% de los ensayos clínicos incluye mayores de 65 años en una proporción, al menos igual, de individuos tratados en la práctica clínica, e incluso esta proporción desciende hasta el 2% para pacientes de edad superior a 75 años [15]. Como ejemplo, a pesar de que la población de más de 65 años comprende alrededor del 60% de pacientes a los que se diagnostica cáncer, sólo el 36% de los pacientes reclutados en ensayos clínicos relacionados poseen dicha edad o superior [16]. Esto provoca, en no pocas ocasiones, la aparición de efectos adversos no descritos, cascadas terapéuticas y/u otros problemas.

Por ello, la prescripción farmacológica en el paciente de mayor edad supone un reto, pues se ha de adaptar tanto a la dotación genética del individuo como a factores ambientales y a cambios fisiopatológicos que se pueden producir por efecto de la edad [12,15].

El ajuste de la medicación en este grupo es, por tanto, un reto complejo todavía por resolver, que en la actualidad aún se lleva a cabo por ensayo/error. El análisis de cómo

emplear de forma adecuada esta gran cantidad de variables, permitirá optimizar tanto la elección de fármacos como el régimen de prescripción más idóneo para mejorar la terapéutica y, con ello, la salud del paciente.

Cada día, la cantidad de información relacionada con la farmacogenómica está en constante crecimiento, con un enfoque preferente en el análisis del genoma humano. Sin embargo, esta información se enriquece aún más con datos procedentes de investigaciones sobre variaciones epigenómicas, relacionadas a su vez con factores ambientales y que probablemente tienen un papel determinante en las variaciones en la respuesta a los fármacos a medida que envejecemos. Además, hay que añadir la información derivada del análisis y estudio del microbioma, que también es relevante en relación con la edad. Así mismo, a estas variaciones genómicas, epigenómicas y metagenómicas, deben incluirse las variables relacionadas con modificaciones fisiológicas y fisiopatológicas.

12.2 Farmacogenómica y otros factores: interacción genes-medio ambiente

Las ya comentadas diferencias interindividuales en la respuesta a tratamientos farmacológicos provocan situaciones en las que, la administración de una dosis igual, produce respuestas adecuadas en la mayor parte de los pacientes, pero da lugar a situaciones de ineficacia o casos de toxicidad en otros individuos.

Tanto factores genéticos, como patologías (por ejemplo, modificaciones de la función renal y/o hepática) o elementos fisiológicos como la edad, embarazo, hábitos alimenticios, ingesta de alcohol o consumo de tabaco, influyen en la respuesta al tratamiento farmacológico observada en la práctica clínica habitual. Además, el

tratamiento farmacológico en sí, a través de interacciones entre fármacos co-administrados, puede causar diferencias [17]. En este capítulo se incluyen genes con relevancia a nivel farmacogenético cuya influencia en la existencia de distintas respuestas terapéuticas puede producirse a nivel farmacodinámico (mecanismo de acción molecular de cada fármaco) o en relación con la farmacocinética, esto es, en relación con los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

Tras su administración, un principio activo tiende a ser modificado por el organismo de forma simultánea en varios sitios de este o, en gran cantidad de casos, ser transformado a nivel hepático en sucesivos pasos. Con frecuencia, un fármaco originará diversos metabolitos, bien pudiendo ser estos activos a nivel terapéutico, inactivos y/o incluso ejercer acciones tóxicas (como carcinógeno, teratógeno, etc.). Este fenómeno de transformación hepática puede, obviamente, variar en función de esta misma actividad hepática, que se modifica por la edad [14]. Más específicamente, la variabilidad en el metabolismo oxidativo de fármacos, y particularmente, por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP), pueden ser factores esenciales que marquen estas diferencias interindividuales de metabolitos a nivel cualitativo y/o cuantitativo [17–25].

La dotación genética de cada individuo es uno de los grandes responsables de las diferencias interindividuales presentes en lo que respecta a la capacidad metabólica de muchos CYP. Existen muchos genes implicados en farmacogenética que poseen una naturaleza polimórfica, de modo que existen numerosas variantes alélicas de estos. Estas variantes, naturales, son conocidas como polimorfismos genéticos, y su frecuencia está por encima del 1% en la población general.

Dentro de estas variantes, la modificación en un único par de bases, denominada variante de nucleótido simple o SNV (por las siglas en inglés de *single nucleotide variant*) es la que ocurre más frecuentemente, constituyendo hasta un 90% de todas las variantes genómicas. Sin embargo, no es la única modificación, pueden estar presentes polimorfismos relativos a extensiones de ADN superior, como los polimorfismos de longitud y variaciones en el número de copias. Asimismo, pueden presentarse delección de exones, de genes completos, mutaciones en la secuencia de la caja TATA, modificaciones que influyen en el proceso de corte y empalme del ARNm (*splicing*) o, incluso, amplificaciones. En el caso concreto de las SNV, su frecuencia promedio a nivel espacial dentro del genoma varía desde 1 cada 200 a 1 cada 1000 nucleótidos, en función de la susceptibilidad al cambio de cada región del genoma. De estos datos se puede aproximar la existencia en el genoma humano completo de alrededor de 10^6 SNV [17,20]. Su presencia dentro de las zonas codificantes del gen (exones) o en la región reguladora, generalmente implica una influencia directa en la función del gen, pudiendo estar asociado a un fenotipo específico, si bien en muchas ocasiones, estas variantes se encuentran en secuencias de ADN intergénicas no reguladoras, y su influencia es generalmente nula, o aún desconocida. En cualquier caso, los polimorfismos genéticos pueden ser responsables de la disminución, alteración, pérdida o incremento en la actividad de las enzimas en cuya codificación participan, siendo estas modificaciones estudiadas y analizadas por la farmacogenética.

Se han descrito variantes genéticas en individuos relacionadas con la ausencia parcial o total de la actividad enzimática que codifican, o por síntesis de una enzima anormal que implica la deficiencia o ausencia de capacidad metabólica. Los portadores de dichas

variantes se conocen como Metabolizadores Lentos (ML), al contrario de aquellos que no poseen afectada dicha capacidad, los denominados Metabolizadores Rápidos (MR). No obstante, dentro de este último grupo, se encuentran, para determinadas enzimas metabolizadoras, portadores de variantes genéticas asociadas a una excesiva capacidad metabólica, son los Metabolizadores Ultrarrápidos (MU) [16,17,21]. La determinación y estratificación de los individuos en estos grupos es imprescindible para personalizar el tratamiento farmacológico y optimizar la respuesta en el paciente de edad avanzada.

En cualquier caso, existen aspectos relativos a las variables genéticas que aún se deben abordar y precisar, como una predicción más ajustada y precisa de la capacidad metabólica real (fenotipo metabólico) a nivel individual, un adecuado manejo y una gestión eficiente de la cada vez más elevada cantidad de información que se origina del estudio del genoma humano, así como la correlación del fenotipo metabólico con otros factores íntimamente asociados a la edad, tales como la epigenómica, aspectos fisiológicas y patológicos [14,21].

La epigenética es considerada un elemento o intermediario entre la genética y la influencia ambiental, siendo responsable de variaciones en la expresión génica, con un papel crucial en el envejecimiento [19,24,26,27]. Por ello, es necesario contemplar el papel de estos factores epigenéticos en la regulación de la expresión de genes implicados en los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos), en el desarrollo de órganos, expresión de genes específicos de tejido, y/o en la respuesta adaptativa, tanto terapéutica como tóxica, generada por exposición a xenobióticos; pudiendo representar causas adicionales de diferencias en la disposición y respuesta a fármacos. Específicamente, la epigenética puede contribuir a variaciones

interindividuales significativas en el metabolismo y transporte de fármacos mediante regulación de la expresión génica por procesos de metilación de ADN, modificaciones de histonas o de ARN no codificante, así como a través de cambios en la arquitectura de la cromatina (tabla 12.1).

Se ha observado que, con la edad, los cambios en los procesos de metilación de ADN afectan de modo destacable, mediante silenciamiento genético provocado por hipermetilación de regiones promotoras, reduciendo su expresión, la regulación de los genes implicados en la farmacocinética; principalmente de aquellos relacionados con los CYP. Mientras que, sobre otros genes (transportadores, receptores, modificadores, etc.), desempeñan un papel menor sobre la respuesta al tratamiento farmacológico en adultos mayores [22,28]. Por lo anterior, la identificación de biomarcadores epigenéticos funcionalmente relevantes pudiera, potencialmente, mejorar la predicción de la respuesta a fármacos. Es necesario, además, establecer el efecto temporal y dinámico de la epigenética en los biomarcadores farmacogenéticos, dado que el factor genético está basado en la línea germinal, pero no sopesa los cambios en la expresión génica que se van produciendo a lo largo de los años. Así pues, los mecanismos epigenéticos deben considerarse junto con elementos genéticos, ambientales y de otro tipo, llevando a cabo un estudio farmacogenético longitudinal adecuado para evaluar cambios en el metabolismo de los fármacos, según el aumento de edad y así poder adecuar la selección y dosificación del tratamiento farmacológico.

Por otro lado, el análisis de microbioma permitiría el estudio acerca de la variabilidad en la fase de absorción de fármacos, un aspecto igualmente relacionado con la edad [26-

31]. Sin embargo, esta es aún un área bastante inexplorada, principalmente debido a las dificultades en el manejo de la información disponible, no por incapacidad analítica.

12.3 Variables fisiológicas: relación entre la respuesta a fármacos y la edad

A nivel general, el ciclo intraorgánico de un compuesto farmacológico se divide en farmacocinética y farmacodinamia.

12.3.1 Farmacocinética

La farmacocinética describe el curso temporal de la concentración del fármaco tras su administración por diferentes vías e incluye: absorción, distribución en los diversos compartimentos del organismo, metabolismo y excreción. La tasa de actividad de estos dos últimos disminuye con la edad para algunos principios activos, de modo que sería aconsejable llevar a cabo ajustes en la dosificación de los fármacos afectados. De lo contrario, en determinadas situaciones pueden producirse fenómenos de toxicidad progresiva debido a que las concentraciones de fármacos administrados de modo crónico poseen tendencia a aumentar en el transcurso de 5-6 vidas medias, hasta alcanzar un estado estable. En consecuencia, esta toxicidad podría no ser observable hasta varios días, o incluso, semanas posteriores al comienzo de un tratamiento farmacológico.

12.3.1.1 Absorción

Con la edad, se produce una reducción de la superficie del intestino delgado y de la motilidad intestinal, así como de la velocidad del vaciado gástrico, mientras el pH gástrico aumenta. De modo que pueden producirse variaciones en la absorción de los fármacos,

sin implicaciones a nivel clínico en la mayoría de las ocasiones, aunque pueden darse excepciones. En concreto, la variación del pH gástrico puede alterar tanto el grado de ionización como, por ende, la solubilidad del principio activo. Es el caso de la modificación en la absorción en el proceso de liberación temprana de formas farmacéuticas de dosificación que poseen recubrimiento entérico [32]. De todos modos, los resultados obtenidos actualmente tras los estudios farmacocinéticos sobre el efecto del envejecimiento en la absorción son contradictorios. En muchos fármacos no se ha observado diferencias significativas relacionadas con la edad, aunque sí disminución en la absorción de vitamina B12, hierro o calcio mediante mecanismos de transporte activo. En el otro sentido, se ha confirmado el aumento en la absorción de levodopa, si bien en este caso preciso, se puede producir de forma secundaria debido a una disminución cuantitativa en la mucosa gástrica de la enzima dopadecarboxilasa. De cualquier modo, esta discrepancia actual en dichos resultados, también puede ser debida a los diferentes métodos empleados en la evaluación de la absorción del fármaco [14].

12.3.1.2 Distribución

Tras la absorción del fármaco, se produce la distribución en el organismo del individuo, mediante la circulación sanguínea. Este transporte abarca desde el lugar de absorción hacia el líquido extravascular, pudiendo efectuarse bien de manera reversible, o bien de forma irreversible; produciéndose en este caso el proceso de eliminación. Esta distribución de los fármacos puede sufrir oscilaciones o cambios con el envejecimiento pues, por efecto de variaciones en la composición corporal, aquellos medicamentos polares (hidrosolubles) que generalmente poseen volúmenes de distribución (V_d) más

pequeños, provocarán, en consecuencia, un aumento de los niveles séricos en personas mayores. Es la situación que se produce con fármacos como digoxina, genosticina, teofilina, etanol, aminoglucósidos, o cimetidina [14].

Por otro lado, la proporción de tejido adiposo generalmente también se ve incrementada con la edad, aumentando el volumen de distribución de fármacos muy lipofílicos, considerando, además, la reducción del contenido corporal total de agua y del agua extracelular en esa franja de edad (figura 12.1). El efecto principal es el aumento en la vida media de este tipo de principios activos, por ejemplo: diazepam, tiopentona, clordiazepóxido, antipsicóticos, lidocaína y clormetiazol [14]. No se deben obviar, de todos modos, otras variaciones fisiológicas como el descenso de albúmina, de masa muscular esquelética o del gasto cardíaco y, por el contrario, el incremento de α -glicoproteína de la resistencia vascular periférica o de la fracción de eyección cardíaca; todos ellos con la capacidad de influir en la distribución de los niveles plasmáticos potencialmente alcanzados para diversos fármacos.

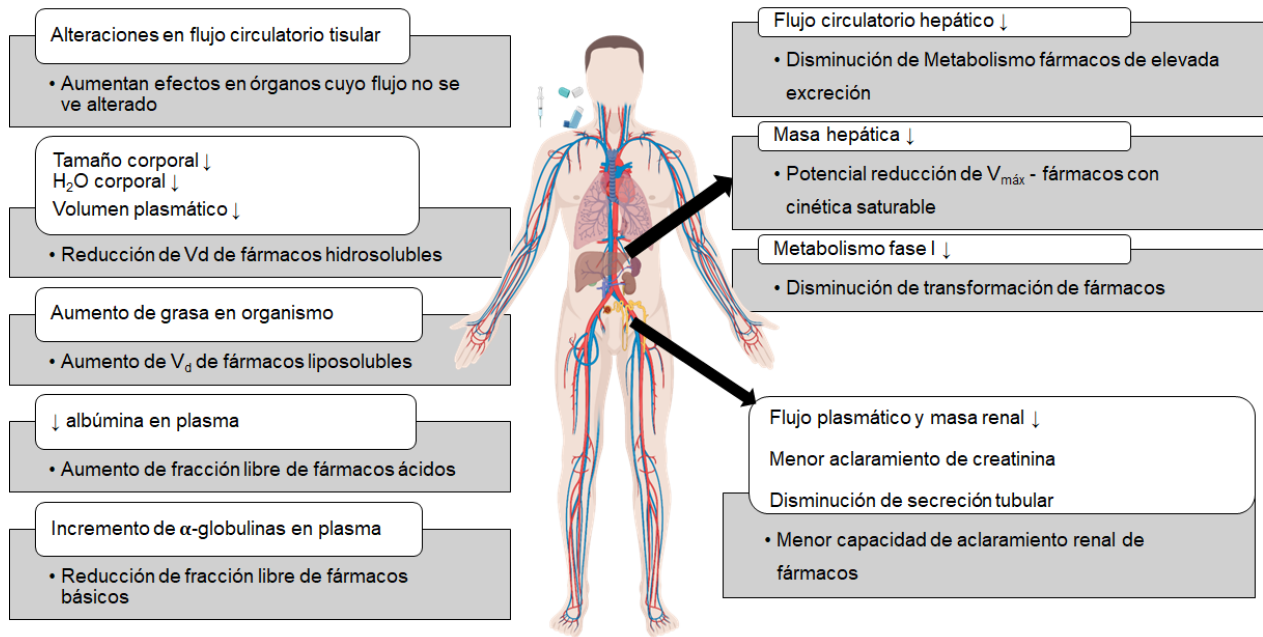


Figura 12.1. Variaciones en la distribución, metabolismo y excreción de fármacos en el humano como efecto de la edad. Imagen Creada con Biorender.com

12.3.1.3 Metabolismo hepático

Una destacada mayoría de los compuestos farmacológicamente activos requiere del metabolismo hepático para su transformación y posterior eliminación del organismo. A medida que aumenta la edad, el metabolismo se ve disminuido para numerosos fármacos, principalmente las reacciones de transformación en fase I (generalmente a nivel hepático) a través de CYP, mediante reacciones de reducción, oxidación, y/o hidrólisis. Este metabolismo de primer paso, que se produce antes de que un fármaco alcance la circulación sistémica, disminuye alrededor del 1 % anual a partir de los 40 años [14,32].

Los fármacos que se metabolizan vía hepática se ven sometidos a una reducción en el intervalo del 30 al 40% y, teóricamente, se debe reducir cada dosis de mantenimiento del tratamiento farmacológico correspondiente en proporción, si bien el metabolismo de los fármacos varía significativamente a nivel interindividual y, por ello, el ajuste de la dosis óptima ha de ser individualizado (figura 12.1). De modo que es esencial combinar información procedente de la farmacogenómica, la metagenómica y datos de los factores fisiológicos participantes. Esto adquiere mayor relevancia al administrar fármacos que poseen un mayor riesgo de toxicidad como nitratos, propranolol, fenobarbital o nifedipina, de modo que se observen, en pacientes de edad avanzada, mayores niveles sanguíneos de estos fármacos para una dosis oral dada (tabla 12.2) [32].

12.3.1.4 Eliminación renal

La variación en la tasa de eliminación renal de los medicamentos durante el envejecimiento, la cual se ve deteriorada, representa un aspecto crucial en cuanto a variaciones en la respuesta a los tratamientos. Desde los 30 años, la depuración o aclaramiento de creatinina se reduce, si bien esta disminución presenta, asimismo, variación interindividual. Independientemente de que la creatininemia se mantenga (valores normales de creatinina sérica), o que disminuya la tasa o índice de filtración glomerular (TFG), se produce menos creatinina dado que la masa muscular y la actividad física descienden.

El mantenimiento de la creatininemia puede inducir a error si se asume que se correlaciona con una función renal normal. La reducción de la función glomerular se produce como resultado de la disminución en la función tubular con el envejecimiento y,

como consecuencia, la capacidad de eliminación renal de muchos fármacos se ve afectada (figura 12.1). La gravedad de los efectos clínicos será altamente dependiente del nivel de influencia del aclaramiento renal sobre la eliminación del fármaco y del índice terapéutico, resultando mayor la probabilidad de sufrir toxicidad en el caso de administración de fármacos con índices terapéuticos estrechos. De ahí que, es destacable tener en cuenta la posibilidad de modificar la dosis diaria, o la frecuencia de dosificación del tratamiento de acuerdo con la capacidad real de eliminación a través de los riñones, ya que la función renal es dinámica y depende, además, de comorbilidades adicionales y/o de estados fisiológicos como el nivel de hidratación del individuo (tabla 12.2) [14,32].

12.3.2 Farmacodinamia

Los procesos farmacodinámicos describen el efecto observado a partir de ciertas concentraciones del fármaco. Dependen de la unión fármaco-receptor(es), así como de los efectos y las interacciones químicas subsecuentes.

En la población de edad avanzada se pueden advertir resultados diferentes a los observados en población joven, aun cuando se encuentren concentraciones similares del fármaco en el sitio de acción (*i. e.*, sensibilidad). Estas diferencias pueden deberse a la variabilidad en la interacción fármaco-receptor, a fenómenos producidos tras esta unión o a respuestas homeostáticas adaptativas, junto con posibles variaciones en órganos del individuo en tratamiento, pues el paciente puede estar bajo situaciones patológicas que podrían afectar a diversos sistemas orgánicos.

Se ha apreciado, con el avance de la edad, una reducción de la respuesta homeostática relacionada, así como de la capacidad de control postural, de la respuesta circulatoria al ortostatismo y de la función cognitiva; por lo que este grupo de edad es particularmente vulnerable a efectos adversos derivados de la administración de neurolépticos: delirio, síntomas extrapiramidales, arritmias e hipotensión postural. Varios tipos de fármacos (sedantes, antidepresivos, antipsicóticos y antiparkinsonianos) se han asociado con riesgos de caída, conformando aproximadamente un 50% de estos fármacos, sustratos de transportadores de membrana o de enzimas metabolizadoras altamente polimórficas, como CYP2D6 y CYP2C19 [13].

En este grupo etario se ha de considerar la elevada sensibilidad a los efectos de los fármacos anticolinérgicos, especialmente de los principios activos que pueden generar alteraciones cognitivas, dada su mayor susceptibilidad a potenciales efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC); pudiendo provocar episodios de confusión y somnolencia. Incluso a dosis bajas, dada la alteración de la termorregulación a edad avanzada, el riesgo de sufrir un golpe de calor por inhibición de la sudoración puede verse incrementado. Los adultos mayores deben evitar, por tanto, y siempre que sea posible, este tipo de fármacos (tabla 12.3) [32].

Este grupo poblacional también se asocia a una sensibilidad superior a los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) de la administración de benzodiazepinas. Por ejemplo, en el caso de la sedación inducida por diazepam, que puede producirse a dosis más bajas en sujetos de mayor edad. Dicha asociación entre la edad y un aumento de sensibilidad a los efectos se da también, por ejemplo, al administrar nitrazepam,

flurazepam o loprazolam, aunque aún se desconocen los mecanismos exactos responsables (tabla 12.3) [18].

12.4 Fisiopatología: pluripatología y ambiente

Muchos problemas relacionados con el tratamiento farmacológico se derivan, en gran parte, de pluripatología asociada (interacción fármaco-patología), además de los elementos estrictamente farmacológicos. Lógicamente, la prevalencia de interacciones farmacológicas relevantes se incrementa dependiendo del número de medicamentos recetados. Un consumo de 5 a 7 y de 8 a 10 medicamentos se relaciona con un riesgo 4 y 8 veces mayor de interacciones farmacológicas, respectivamente, en comparación con la administración de 2 a 4 fármacos. Teniendo en cuenta las tasas de prescripción farmacológica en el sector de población de mayor edad, prevenir las interacciones se torna un aspecto crítico para una prescripción adecuada [33].

Uno de los principales retos a superar para estos pacientes mayores, es el problema de la adherencia terapéutica. El uso adecuado de medicamentos puede verse alterado negativamente bajo un cuadro de declinación cognitiva, existencia de limitaciones físicas y/o prevalencia de enfermedades crónicas.

Por otra parte, el tratamiento farmacológico prescrito para el tratamiento de una dolencia puede exacerbar otro trastorno, incluso con independencia de la edad del paciente, pero estas interacciones son preocupantes especialmente en el grupo de pacientes con edad más avanzada. De hecho, diferenciar entre efectos adversos leves o sutiles debido a los fármacos y efectos asociados a la dolencia o morbilidad puede resultar complejo, de modo que, a su vez, puede generar lo que se conoce como cascada de prescripción de

fármacos: se prescriben fármacos adicionales, no necesarios, pero potencialmente causantes de más efectos adversos, que pueden, una vez más, malinterpretarse o confundirse con síntomas de otra morbilidad, y así sucesivamente. En definitiva, debe considerarse como posible, que un nuevo síntoma u observación clínica sea generado por un medicamento al ser prescrito a pacientes mayores.

Por último, debido al mayor consumo de fármacos por parte del sector de la población de mayor edad, la vulnerabilidad al desarrollo de interacciones farmacológicas aumenta. Asimismo, con frecuencia estos pacientes ancianos utilizan, sin informar al médico en numerosos casos, productos naturales u otros suplementos dietéticos de origen natural que pueden interactuar con fármacos prescritos y causar efectos adversos. Por esa razón, es relevante obtener información directa del paciente sobre el consumo específico de estos productos, tanto de origen natural (medicamentos naturales) como de otros suplementos (vitamínicos, dietéticos, etc.).

También puede ocurrir que en individuos de edad avanzada se produzca una reducción, relativa a la posibilidad de inducción por otros medicamentos, del metabolismo de principios activos farmacológicamente a través del CYP; por lo que estos individuos sufrirán de una menor variación del metabolismo del fármaco. En cambio, numerosos fármacos inhiben el metabolismo de CYP, lo que aumenta el riesgo de toxicidad de aquellos fármacos dependientes de esa vía enzimática necesaria para su eliminación.

Las personas mayores están expuestas a un mayor riesgo de múltiples interacciones a través del CYP, interacciones que son complejas de predecir debido al mayor número de medicamentos que consumen de modo concomitante. Este riesgo o la gravedad de los

potenciales efectos adversos se ven incrementados en la medida que se produzca el uso concurrente de más de un fármaco con toxicidades similares. Algunos estudios sugieren que el 80% de la población de edad avanzada bajo politerapia farmacológica que son admitidos en las salas no quirúrgicas de un hospital, sufren de posibles interacciones mediadas por enzimas CYP. Además, el número de las posibles interacciones está relacionado de forma directa con el número de medicamentos dispensados: la administración simultánea de 5 medicamentos confiere un riesgo del 50%, mientras que administrar 20 medicamentos garantizan un riesgo del 100% de, al menos, sufrir una interacción potencial mediada por el CYP [34].

12.5 Conclusiones

En resumen, la aplicación de la prescripción personalizada en el adulto de mayor edad, es algo inasumible actualmente dada la complejidad de los factores que la determinan: la politerapia; su interacción a nivel genético (genómica, epigenómica, metagenómica), ambiental (alimentos, hábitos de consumo, de café, tabaco, alcohol, higiene, etc.) con variables fisiológicas (aclaramiento renal, grasa corporal, función hepática, etc.) y con la potencial presencia de distintas morbilidades en diferente grado de evolución temporal. Es, pues, imprescindible desarrollar herramientas de apoyo a la prescripción basadas en farmacogenómica, así como considerar el análisis de todas aquellas variables aquí indicadas que pueden afectar de uno u otro modo a la respuesta terapéutica del paciente en edad avanzada.

Se debe, además, reflexionar sobre el hecho de que una de las partidas más significativas de los presupuestos sanitarios de cualquier país de ingresos medio-altos es la

correspondiente al gasto farmacéutico (por ejemplo, en España supone aproximadamente más de un 30%), no solo por el gasto directo en sí, sino por los costes indirectos adicionales que se derivan del tratamiento de las reacciones adversas que pueden producirse.

El consumo de productos farmacéuticos es superior en la franja de edad superior a 65 años, principalmente debido a la presencia de enfermedades crónicas o la comorbilidad de varias dolencias, por lo que la mayor parte de esta población se encuentra polimedicada. Para poder prevenir efectos indeseados y mejorar la eficacia de los medicamentos en este grupo poblacional, es necesario reevaluar tanto los criterios de inclusión y/o selección de participantes en ensayos clínicos como evaluar a nivel poscomercial los fármacos. De modo que, a partir de la información disponible, se pueda seleccionar el fármaco idóneo y la dosis adecuada para cada paciente de edad avanzada; consiguiendo así una respuesta optimizada y eficaz a los tratamientos farmacológicos, con el objetivo último de mejorar el perfil de seguridad de los tratamientos farmacológicos sobre cada paciente.

Tabla 12.1. Procesos epigenéticos modificadores de la expresión y actividad de genes implicados en la respuesta a tratamientos farmacológicos frecuentemente prescritos en adultos mayores.

Gen	Fármacos	Modificación epigenética	Referencia
<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel, citalopram, escitalopram, omeprazol,	Metilación región CpG promotor	[35]

	esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, sertralina, clomipramina, amitriptilina, trimipramina	miARN (miR-148a, miR-291-3p, miR-103, miR-107)	[36–38]
<i>CYP2C9</i>	Ibuprofeno, acenocoumarol, fenitoína, lornoxícam	Metilación región CpG promotor	[35]
		Metilación de histonas	[39]
		miARN (miR-128-3p, miR-103, miR-107, miR-130b)	[37,38,40,41]
<i>CYP2D6</i>	Metoprolol, carvedilol, mirtazapina, donepezilo, tramadol, codeína, ondansetrón, imipramina, venlafaxina, amitriptilina, haloperidol, tramadol	Metilación región CpG promotor	[35,42,43]
		Metilación - acetilación	[44]
		miARN (miR-128-2, miR-101, miR-370-3p)	[45,46]
<i>CYP3A4</i>	Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, hidrocodona, oxicodona, codeína, mirtazapina	Metilación región CpG promotor	[47]
		Metilación - acetilación	[48]
		Modificación de histonas	[49]
		miARN (miR-27b, miR-148a)	[50,51]
<i>SLCO1B1</i>	Simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina	Metilación región CpG promotor	[52]

<i>UGT1A1</i>	Irinotecán	Metilación región CpG promotor	[53,54]
---------------	------------	-----------------------------------	---------

Tabla 12.2. Influencia del envejecimiento sobre los procesos metabólicos y de eliminación de fármacos frecuentemente prescritos en adultos de edad avanzada. *

Clase de fármaco	Disminución de metabolismo hepático	Disminución de eliminación renal
Analgésicos, antiinflamatorios	Ibuprofeno, meperidina, morfina, naproxeno	Meperidina, morfina, oxicodona
Antibióticos	—	Amikacina, ciprofloxacina, gentamicina, levofloxacina, nitrofurantoína, estreptomicina, tobramicina
Fármacos cardiovasculares	Amlodipina, diltiazem, lidocaína, nifedipina, propranolol, quinidina, teofilina, verapamilo, warfarina	<i>N</i> -acetilprocainamida, apixabán, captopril, dabigatrán, digoxina, enalapril, enoxaparina, heparina, lisinopril, procainamida, quinapril, rivaroxabán
Diuréticos	—	Amilorida, furosemida, hidroclorotiazida, triamtereno

Clase de fármaco	Disminución de metabolismo hepático	Disminución de eliminación renal
Fármacos del SNC	Alprazolam, clordiazepóxido, desipramina, diazepam, imipramina, nortriptilina, trazodona, triazolam	Risperidona
<i>Otros fármacos</i>	Levodopa	Amantadina, clorpropamida, cimetidina, exenatida, gabapentina, gliburida, litio, metoclopramida, ranitidina, sitagliptina

*En casos para los que el impacto del envejecimiento sobre el metabolismo hepático es contradictorio, se indican los efectos reportados en el mayor número de estudios.

Tabla 12.3. Efecto del aumento de edad sobre la acción farmacodinámica de diversos fármacos [14,55–57].

Clase	Fármaco	Acción farmacodinámica	Efecto del envejecimiento*
Analgésicos	Morfina	Efecto analgésico, sedación	↑

Clase	Fármaco	Acción farmacodinámica	Efecto del envejecimiento*
		Depresión respiratoria	↔
	Pentazocina	Efecto analgésico	↑
Anticoagulantes	Heparina	Efecto anticoagulante	↔
	Warfarina	Efecto anticoagulante	↑
β-agonistas	Salbutamol	Broncodilatación	↓
	Ipratropio	Broncodilatación	↔
Fármacos cardiovasculares	Adenosina	Respuesta de frecuencia cardíaca	↔

Clase	Fármaco	Acción farmacodinámica	Efecto del envejecimiento*
	Diltiazem	Efecto antihipertensivo	↑
		Prolongación de intervalo PR agudo	↓
	Dopamina	Aumento en aclaramiento de creatinina	↓
	Enalapril	Efecto agudo antihipertensivo	↑
		Inhibición de enzima convertidora de angiotensina (ECA)	↔
	Felodipina	Efecto antihipertensivo	↑
	Fenilefrina	Respuesta α_1 -adrenérgica	↔
	Isoproterenol	Efecto cronotrópico, vasodilatación	↓
	Labetalol	Respuesta bradicárdica	↓
	Nitroglicerina	Vasodilatación	↔
	Noradrenalina	Vasoconstricción aguda	↔

Clase	Fármaco	Acción farmacodinámica	Efecto del envejecimiento*
	Perindopril	Efecto antihipertensivo agudo	↑
	Prazosina	Efecto antihipertensivo agudo	↔
	Propranolol	Antagonismo de efectos cronotrópicos de isoproterenol	↓
	Verapamilo	Efecto antihipertensivo agudo	↑
Diuréticos	Bumetanida	Incremento de diuresis y excreción de sodio	↓
	Furosemida	Respuesta a picos diuréticos	↓
Hipoglucemiantes orales	Gliburida	Efecto hipoglucemiante crónico	↔
	Tolbutamida	Efecto hipoglucemiante agudo	↓
Psicofármacos	Diazepam	Sedación, balance postural	↑

Clase	Fármaco	Acción farmacodinámica	Efecto del envejecimiento*
	Difenhidramina	Función psicomotora	↑
		Balanceo postural	↔
	Flurazepam	Sedación	↑
	Haloperidol	Sedación aguda	↑
	Loprazolam	Sedación	↑
	Midazolam	Actividad electrocardiográfica, sedación	↑
	Nitrazepam	Sedación	↑
	Temazepam	Balanceo postural, efecto psicomotor, sedación	↑
	Tiopental	Anestesia	↔
	Triazolam	Sedación	↑
Otros	Atropina	Compromiso de vaciado gástrico	↔

Clase	Fármaco	Acción farmacodinámica	Efecto del envejecimiento*
	Escopolamina	Función cognitiva	↓
	Levodopa	Efectos adversos	↑
	Metoclopramida	Sedación	↔

* ↔= sin cambios; ↑= incrementa; ↓= disminuye.

Bibliografía

1. Ariño S. Prescripción de fármacos en el paciente geriátrico. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2008;9(4):207–18.
2. Finkelstein J, Friedman C, Hripcsak G, Cabrera M. Pharmacogenetic polymorphism as an independent risk factor for frequent hospitalizations in older adults with polypharmacy: A pilot study. Pharmgenomics Pers Med. 2016;9:107–16.
3. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charmes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. Drugs Aging. 2005;22(5):375–92.
4. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly. Arch Intern Med. 1997;157(14):1531.
5. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. J Clin Pharm Ther. 2007;32(2):113–21.
6. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. Age Ageing. 2008;37(2):138–41.

7. Gonzalez-Colaço Harmand M, Aldea-Perona AM, Boada-Fernández del Campo C, Areosa-Sastre A, Rodríguez-Jiménez C, García Sánchez-Colomer M, et al. Spanish list of potentially inappropriate drugs in the elderly (ES-PIA project). *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(8):1161–76.
8. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861–75.
9. Gill SS, Misiaszek BC BC. Improving prescribing in the elderly: a study in the long term care setting. *Can J Clin Pharmacol*. 2001;8(2):78–83.
10. Barry PJ, O’Keefe N, O’Connor KA, O’Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: A comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(6):617–26.
11. Fahrni ML, Azmy MT, Usir E, Aziz NA, Hassan Y. Inappropriate prescribing defined by STOPP and START criteria and its association with adverse drug events among hospitalized older patients: A multicentre, prospective study. *PLoS One*. 2019;14(7):1–20.
12. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370(9582):173–84.
13. Brockmüller J, Stingl JC. Multimorbidity, polypharmacy and pharmacogenomics in old age. *Pharmacogenomics*. 2017;18(6):515–7.

14. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14.
15. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One*. 2012;7(3).
16. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: A 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(22):4626–31.
17. Llerena A, Cobaleda J, Martínez C, Benítez J. Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1996;21(2):129–38.
18. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the “evidence” of “evidence-based medicine.” *American Journal of Medicine*. 1997;103(6):529–35.
19. Llerena A, Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledó EM, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(11):1569–83.
20. Llerena A, Suarez-Kurtz G. Farmacogenética y Farmacogenómica. In: Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A, editors. *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*. 19a Ed. Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 1023–40.

21. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 2007;116(3):496–526.
22. de Andrés F, Sosa-Macías M, Ramos BPL, Naranjo MEG, Llerena A. CYP450 Genotype/Phenotype Concordance in Mexican Amerindian Indigenous Populations—Where to from Here for Global Precision Medicine? *OMICS.* 2017;21(9):509–19.
23. Céspedes-Garro C, Fricke-Galindo I, Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Fariñas H, de Andrés F, et al. Worldwide interethnic variability and geographical distribution of CYP2C9 genotypes and phenotypes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(12):1893–905.
24. de Andrés F, Terán S, Hernández F, Terán E, Llerena A. To Genotype or Phenotype for Personalized Medicine? CYP450 Drug Metabolizing Enzyme Genotype–Phenotype Concordance and Discordance in the Ecuadorian Population. *OMICS.* 2016;20(12):699–710.
25. de Andrés F, Altamirano-Tinoco C, Ramírez-Roa R, Montes-Mondragón CF, Dorado P, Peñas-Lledó EM, et al. Relationships between CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 metabolic phenotypes and genotypes in a Nicaraguan Mestizo population. *Pharmacogenomics J.* 2021 6;21(2):140–51.
26. Liufu N, Liu L, Shen S, Jiang Z, Dong Y, Wang Y, et al. Anesthesia and surgery induce age-dependent changes in behaviors and microbiota. *Aging.* 2020;12(2):1965–86.
27. Wu L, Zeng T, Deligios M, Milanesi L, Langille MGI, Zinellu A, et al. Age-Related Variation of Bacterial and Fungal Communities in Different Body Habitats across the Young, Elderly, and Centenarians in Sardinia. *mSphere.* 2020;5(1):1–17.

28. Durack J, Lynch S V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;216(1):20–40.
29. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):1–10.
30. Lynch S V., Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(24):2369–79.
31. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. 2017;8(2):82–97.
32. Ruscin JM, Linnebur SA. https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/geriatr%C3%ADa/farmacoterapia-en-los-ancianos/problemas-relacionados-con-los-f%C3%A1rmacos-en-los-ancianos#v11730305_es. 2020.
33. Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoureux P, Singh D, Turgeon J, Tannenbaum C. Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: Utility of new cytochrome P450-based software. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*. 2011;9(6):461–70.
34. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and Risk of Potential Cytochrome P450–Mediated Drug-Drug Interactions in Older Hospitalized Patients with Polypharmacy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(3):324–32.
35. Habano W, Kawamura K, Iizuka N, Terashima J, Sugai T, Ozawa S. Analysis of DNA methylation landscape reveals the roles of DNA methylation in the regulation of drug metabolizing enzymes. *Clin Epigenetics*. 2015;7(1):1–11.

36. Luo J, Xie M, Hou Y, Ma W, Jin Y, Chen J, et al. A novel epigenetic mechanism unravels hsa-miR-148a-3p-mediated CYP2B6 downregulation in alcoholic hepatitis disease. *Biochem Pharmacol.* 2021;188:114582.
37. Zhang SY, Surapureddi S, Coulter S, Ferguson SS, Goldstein JA. Human CYP2C8 Is Post-Transcriptionally Regulated by MicroRNAs 103 and 107 in Human Liver. *Mol Pharmacol.* 2012;82(3):529–40.
38. Yu D, Green B, Marrone A, Guo Y, Kadlubar S, Lin D, et al. Suppression of CYP2C9 by MicroRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2015;5:1–9.
39. Englert NA, Luo G, Goldstein JA, Surapureddi S. Epigenetic modification of histone 3 lysine 27: Mediator subunit MED25 is required for the dissociation of polycomb repressive complex 2 from the promoter of cytochrome P450 2C9. *Journal of Biological Chemistry.* 2015;290(4):2264–78.
40. Li Y, Li Y, Zheng G, Zhu L, Wang J, Mu S, et al. Cytochrome P450 1A1 and 1B1 promoter CpG island methylation regulates rat liver injury induced by isoniazid. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):753–62.
41. Rieger JK, Reutter S, Hofmann U, Schwab M, Zanger UM. Inflammation-Associated MicroRNA-130b Down-Regulates Cytochrome P450 Activities and Directly Targets CYP2C9. *Drug Metabolism and Disposition.* 2015 Jun;43(6):884–8.
42. Hammons GJ, Yan-Sanders Y, Jin B, Blann E, Kadlubar FF, Lyn-Cook BD. Specific site methylation in the 5'-flanking region of CYP1A2: Interindividual differences in human livers. *Life Sci.* 2001;69(7):839–45.

43. Ghotbi R, Gomez A, Milani L, Tybring G, Syvänen AC, Bertilsson L, et al. Allele-specific expression and gene methylation in the control of CYP1A2 mRNA level in human livers. *Pharmacogenomics Journal*. 2009;9(3):208–17.
44. Miyajima A, Furihata T, Chiba K. Functional analysis of GC box and its CpG methylation in the regulation of CYP1A2 gene expression. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(3):269–76.
45. Li J, Xie M, Wang X, Ouyang X, Wan Y, Dong G, et al. Sex hormones regulate cerebral drug metabolism via brain miRNAs: down-regulation of brain CYP2D by androgens reduces the analgesic effects of tramadol. *Br J Pharmacol*. 2015 Oct;172(19):4639–54.
46. Li D, Tolleson WH, Yu D, Chen S, Guo L, Xiao W, et al. Regulation of cytochrome P450 expression by microRNAs and long noncoding RNAs: Epigenetic mechanisms in environmental toxicology and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*. 2019;37(3):180–214.
47. Kacevska M, Ivanov M, Wyss A, Kasela S, Milani L, Rane A, et al. DNA methylation dynamics in the hepatic CYP3A4 gene promoter. *Biochimie*. 2012;94(11):2338–44.
48. Ja YK, Mee RA, Kim DK, Sheen YY. Histone deacetylase inhibitor stimulate CYP3A4 proximal promoter activity in HepG2 cells. *Arch Pharm Res*. 2004;27(4):407–14.
49. Lamba V, Panetta JC, Strom S, Schuetz EG. Genetic predictors of interindividual variability in hepatic CYP3A4 expression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;332(3):1088–99.
50. Pan YZ, Gao W, Yu AM. MicroRNAs regulate CYP3A4 expression via direct and indirect targeting. *Drug Metabolism and Disposition*. 2009;37(10):2112–7.

51. Wei Z, Jiang S, Zhang Y, Wang X, Peng X, Meng C, et al. The effect of microRNAs in the regulation of human CYP3A4: A systematic study using a mathematical model. *Sci Rep.* 2014;4:1–7.
52. Ichihara S, Kikuchi R, Kusuhara H, Imai S, Maeda K, Sugiyama Y. DNA Methylation profiles of organic anion transporting polypeptide 1B3 in cancer cell lines. *Pharm Res.* 2010;27(3):510–6.
53. Bélanger AS, Tojic J, Harvey M, Guillemette C. Regulation of UGT1A1 and HNF1 transcription factor gene expression by DNA methylation in colon cancer cells. *BMC Mol Biol.* 2010;11:1–11.
54. Gagnon JF, Bernard O, Villeneuve L, Têtu B, Guillemette C. Irinotecan inactivation is modulated by epigenetic silencing of UGT1A1 in colon cancer. *Clinical Cancer Research.* 2006;12(6):1850–8.
55. Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer.* 1997;80(7):1302–10.
56. Hilmer SN, McLachlan AJ, le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21(3):217–30.
57. Koren G, Nordon G, Radinsky K, Shalev V. Clinical pharmacology of old age. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(8):749–55.

Capítulo 13

Vejez y bioética

María de Lourdes González del Rincón, Adriana Ochoa Morales

Introducción

El envejecimiento es un acontecimiento natural y universal en los seres humanos, lo que varía es la manera en que cada persona lo enfrenta, así como las actitudes que cada sociedad tiene ante su población envejecida; ambos factores muestran diferencias importantes de acuerdo con cada individuo y grupo familiar, de un lugar a otro y de una época a otra. El envejecimiento es un fenómeno que cobra suma importancia en la actualidad debido a que la proporción de población envejecida ha ido en aumento en los últimos años en virtud del incremento en la esperanza de vida, efecto del avance en las ciencias médicas y la tecnología. Lo anterior ha incidido en el retraso de la muerte natural, lo cual, por un lado, es visto como un logro, pero por otro, también, podría representar una carga social [1].

Este cambio en la pirámide demográfica, que implica, evidentemente, un mayor número de individuos en edad avanzada, una visión diferente de las etapas finales de la vida humana y un aumento considerable en el número de personas con padecimientos crónicos, conforma un escenario para la realización de cuestionamientos filosóficos y éticos nunca antes enfrentados por la humanidad [2]. Se ha puesto en evidencia que no existen suficientes recursos materiales, ni humanos, que ayuden a resolver satisfactoriamente este fenómeno; se puede inferir que la problemática de las decisiones sobre este grupo de personas se torna cada vez más complicada, por lo que las

soluciones rápidas sin fundamento bioético podrían propiciar graves injusticias y errores que tendrán, no solo altos costos económicos, sino algo más importante: efectos adversos sobre las vidas humanas.

Los cambios en la pirámide poblacional también traen consigo el aumento de enfermedades crónico-degenerativas, como se mencionó anteriormente (con la subsecuente dependencia física que podrían generar), y patologías particularmente incapacitantes que se presentan con mayor frecuencia en esta etapa de la vida, como son la enfermedad de Alzheimer (EA) [3] y la enfermedad de Parkinson (EP). Estos padecimientos, entre otros, son un claro ejemplo del impacto que genera una enfermedad tanto en la persona que la padece como en su familia y red de cuidados, así como el fuerte impacto económico y social que generan. Este sector de la población adulta, generalmente, requiere mayor atención e inversión de recursos sanitarios, que poco a poco van aumentando conforme las personas se acercan al final de su vida, lo que hace necesario tomar decisiones sobre cómo proporcionar los servicios y atención óptima. Algunas organizaciones no gubernamentales se han constituido, y lo seguirán haciendo, para poder enfrentar y solucionar las necesidades crecientes y diversas [4]. Sin embargo, para la búsqueda de una solución adecuada que proporcione las herramientas necesarias para la inclusión y atención de la población geriátrica, es indispensable el trabajo colaborativo de la sociedad y del gobierno, así como la atención prioritaria a la previsión de instituciones que puedan garantizar una vida digna y respetada para estas personas.

La clasificación social en la categoría de adulto mayor tiene implicaciones cognitivas, normativas y de interacción que afectan la vivencia de la adultez mayor y su significado;

igual que la percepción social de la misma y las oportunidades o barreras que los miembros del grupo social construyen en su interacción diaria y a través del tiempo para los adultos mayores. Tienen que lidiar con su estatus social como “persona vieja” y con otros criterios de estratificación social que tienen que ver con su utilidad personal y productividad social o familiar, así como con su estado de salud y funcionalidad. Inclusive, se confrontan social y emocionalmente con la limitación de su autonomía y el reconocimiento de que otros podrían tomar decisiones sobre opciones que les afectan directamente, como individuos adultos. Dentro de las implicaciones cognitivas se confrontan con aspectos como: ¿qué hace que un individuo sea denominado y socialmente clasificado como adulto viejo?, ¿qué trae consigo esta clasificación en términos de acceso a derechos sociales?; entre estos últimos se encuentra el uso de servicios médicos y de la tecnología de la salud y el derecho y accesibilidad a un tipo de cobertura social que permita satisfacer las necesidades básicas de alimentación y vivienda.

13.1 El papel del anciano en la familia y la sociedad actual

La sociedad actual suele privar a los ancianos de casi todas las obligaciones y responsabilidades que ejercían durante etapas más tempranas de la vida, relegándoles cuando su trabajo ya no es deseado; se desprecia su valiosa aportación y experiencia, por lo que rara vez se les pide consejo o se aprecian sus comentarios. Los enfoques con los que la sociedad ha enfrentado sus relaciones con los ancianos son poco incluyentes por lo que propician discapacidad y aislamiento familiar y social. Los objetivos de incrementar la independencia, mejorar la autoestima y estimular la función no se han visto

favorecidos con abordajes basados en el paternalismo. Se ha llegado a tal límite que no es infrecuente encontrar casos de ancianos que solicitan trabajo, aunque sea no remunerado, incluso ofrecen pagar para que se les emplee, esto con el objetivo de encontrar un lugar desde el cual se puedan integrar y colaborar con y para la comunidad.

El enfoque bioético ante el paciente geriátrico privilegia el respeto que se le debe como ser humano por encima de la lástima, compasión o caridad. La integración social es una aspiración a la que no han podido responder la mayoría de las sociedades occidentales de hoy en día, que solo han recurrido a soluciones artificiosas con poco éxito en este aspecto. La sociedad, no solo ha sido incapaz de resolver el problema del anciano discapacitado, sino que frecuentemente puede ser el origen de la discapacidad. Cabe recalcar que esto puede surgir desde la atención primaria, en la que se reconoce el envejecimiento como un problema, se le asocia, instintivamente, con enfermedad y se le representa con una denotación negativa, y no como un fenómeno natural, inherente a los seres humanos; esto denigra a los ancianos que forman parte de este grupo social en torno a su concepción como parte del desarrollo social sostenible con carácter ético humanista [5].

El incremento en la proporción de población anciana en la sociedad actual, plantea múltiples aspectos a considerar, entre ellos: sanitarios, sociales, económicos y familiares, todos ellos íntimamente relacionados con la ética. Ha habido avances en mayor o menor medida, sin embargo, sigue habiendo carencias a las que se tiene que hacer frente y dar solución [6].

La sociedad, en general, no reconoce, aún, la magnitud del impacto que tiene y tendrá el aumento de los adultos mayores, esto trae consigo realidades y proyecciones que

impactan el sector de provisiones sociales y de salud conforme aumenta la longevidad poblacional.

Algunos estudios antropológicos sobre el significado de la vejez y la enfermedad en ese periodo de la vida, hacen referencia a que el significado de la vejez para el adulto mayor es el resultado de sus reflexiones sobre el envejecimiento en términos de su experiencia individual y de la continuidad de su identidad, independientemente de los cambios sociales y biológicos asociados con la vejez. Es frecuente que enfrenten los efectos debilitantes de la incapacidad y las limitaciones físicas que esto implica. Envejecer, involucra más que la pérdida de la salud: “una reformulación del pasado dentro de las circunstancias del presente” [7]. Clark y Anderson consideran que los adultos mayores enfrentan 5 retos en esa adaptación a la vejez: 1) Reconocimiento del proceso de envejecimiento y definición de limitaciones instrumentales, 2) Redefinición del espacio físico y social, 3) Sustitución de fuentes alternas de necesidad-satisfacción, 4) Redeterminación de criterios para autoevaluación, y 5) Reintegración de valores y objetivos de vida [8].

Es importante mencionar que dentro de cada comunidad, el papel de los ancianos se ha ido modificando con el paso de los años, antes eran objeto de respeto; llegar a la vejez era un privilegio, sobre todo por la capacidad de transmitir conocimiento y experiencia. Lamentablemente, esa visión se ha ido modificando e incluso perdiéndose con el paso del tiempo.

La mayoría de los adultos mayores son funcionales o relativamente funcionales, es en edades más avanzadas donde comienzan problemas serios de cuidado y atención que impactan a la familia y al Estado. Ha habido cambios sociales y demográficos importantes

dentro de las comunidades, entre los que se incluyen: reducción en el número de hijos, incorporación de la mujer a la fuerza laboral, y migración dentro y fuera de su comunidad de origen, entre otros. Esto ha reducido el número de personas disponibles en una familia para brindar cuidado y atención a los adultos mayores que lo requieran, no obstante, la familia sigue siendo la principal fuente de soporte del adulto mayor, y dentro de ésta, las mujeres siguen siendo las personas sobre las que recae, la mayoría de las veces, el cuidado. En países como México es frecuente que cuando un adulto mayor requiere atención especializada, la familia no tenga la capacitación necesaria para poder brindarla, pero tampoco cuenta con los recursos económicos suficientes para contratar servicios profesionales, por lo que va aprendiendo, sobre la marcha, lo que tiene que hacer.

Según informes del INEGI, en el 2022, el 14% de la población en México correspondía a adultos mayores, un número de personas considerable que se enfrenta a otra realidad; cerca del 70% de este grupo poblacional no cuenta con una pensión, ni con seguridad social que les garantice manutención, atención a la salud y calidad de vida durante esa etapa de la vida, por lo que tienen que recurrir a la ayuda de los hijos y/o familiares cercanos o, incluso, a programas asistenciales para poder cubrir, mínimamente, sus necesidades básicas. Esto complica aún más la ya precaria condición de un sector importante de la población [9].

Para lograr un envejecimiento saludable y satisfactorio es necesario realizar acciones de promoción, prevención, asistencia y rehabilitación bajo la supervisión de las autoridades locales, estatales y/o federales que garanticen seguridad para las personas que la requieran.

La vida de un adulto mayor es valiosa y, como tal, hay que tratarla. No es posible soslayar que detrás de la fragilidad, de la disminución de la autonomía física o social, de las limitaciones que la propia vida va dejando a su paso, una persona anciana tiene valor intrínseco que parte de la experiencia que aportan los años vividos y/o sufridos. Sin embargo, en teoría se ensalza la vejez, pero en la práctica es una etapa, en muchas ocasiones, de soledad, abandono y pérdida [10].

13.2 Dependencia en el anciano y respeto a la autonomía como principio ético

La dependencia física de un adulto mayor es una realidad que afecta la vida de muchas familias. La minusvalía, tercera forma de dependencia, implica un reordenamiento total de la vida personal y/o familiar, en función de las discapacidades o incapacidades que se sufren. Se sabe que es difícil asumir una discapacidad parcial, aún más, una global e irreversible; estos aspectos marcan el cambio definitivo en el modo de vida que algunos señalan como la principal demanda a las capacidades de adaptación. Lo anterior es, sin duda alguna, algo que merece una anticipación razonada [4].

En general, los pacientes ancianos no tienen comprometida su capacidad de consentir ni su competencia legal; por tanto, es necesario tomarlos en cuenta al momento de realizar acciones que los involucran. Si hay que solicitar su consentimiento, es necesario brindarle toda la información que sea necesaria para que tome decisiones, y para que esto se lleve a cabo de la mejor manera, es indispensable conocer cuáles son sus preferencias y reaprender a respetarlas. Estas actitudes frente al anciano se deben llevar a cabo cuando su independencia física, económica o social esté empezando a declinar, o incluso cuando su libertad física está altamente comprometida, siempre y cuando su dimensión cognitiva

lo permita. Tener conversaciones receptivas y frecuentes con los ancianos de una familia, residencia o institución, acerca de sus preferencias y conocerlas *a priori*, es la única forma de garantizar que se cumplan en caso de que llegue el momento en el que él o ella no pueda involucrarse en la toma de decisiones.

El objetivo de la bioética es proporcionar argumentos y fundamentos sobre las diferentes orientaciones a seguir en los casos que estén a consideración, de las cuales ninguna es absoluta, ya que cada individuo en su condición de sujeto moral autónomo puede actuar independientemente. Esto no podría ser de otra forma debido a la complejidad de la sociedad plural en su búsqueda por encontrar nuevos caminos que permitan una convivencia pacífica entre seres humanos, diferentes entre sí, pero con ciertos derechos y obligaciones en común. Uno de los aspectos en los que la bioética ha puesto especial énfasis es en la protección de las personas vulnerables [11], entendiendo por vulnerabilidad aspectos únicamente físicos [12]; sin embargo, a esta hay que agregar la vulnerabilidad social, evidente en la vejez.

Esta vulnerabilidad social se deriva de cómo se ha “degradado” el concepto, ya que, actualmente, ser viejo se interpreta como estar enfermo y ser dependiente. Es frecuente la discriminación por edad en múltiples aspectos de la vida social, laboral, financiera, educativa y de salud; esta discriminación ligada a la vejez puede incluso exacerbarse por motivos de género, discapacidad y otros aspectos. Con frecuencia estos casos no pueden ser atendidos o denunciados por la propia limitación del individuo en cuestión.

Se ha olvidado que cada persona vive su vejez de diferente manera y en diversos estados de salud. Evidentemente, la salud depende de múltiples factores, incluyendo los genéticos y la influencia del medio ambiente, la cultura, la manera de ver el mundo y de

enfrentar las circunstancias adversas y el estilo de vida, entre muchos otros. En cada sociedad hay adultos mayores sanos, independientes y productivos. Lamentablemente se ha generalizado entre la población que el ser adulto mayor implica carga social y familiar, estorbo, dependencia y enfermedad. Sin duda hay personas que requieren atención, pero, afortunadamente, no son la mayoría; sin embargo, la sociedad se ha encargado de asignarles un rol de inutilidad.

Uno de los aspectos que influyen positivamente para tener buena calidad de vida durante el envejecimiento son las relaciones sociales. Se sabe que mientras más amplia es la red de relaciones sociales de un adulto mayor, mejores son sus expectativas de salud psicosocial y sus posibilidades de plantearse metas a corto y mediano plazo; un individuo que carece de metas, por mínimas que estas sean, pierde paulatinamente su interés por la vida en detrimento de su salud mental [13]. Lamentablemente, es frecuente que esas relaciones sociales se vean considerablemente afectadas cuando termina el periodo laboral de cada persona y, conforme la edad avanza, la muerte de la pareja, compañeros y amigos hace que su círculo también se vea reducido; lo cual también podría contribuir al detrimento de la salud emocional de cada persona.

Desde el ámbito médico, uno de los factores que influye en el trato que se les brinda a los adultos mayores, es que el personal de salud desconoce, generalmente, los valores que cada persona tiene, lo que ocasiona frecuentemente, falta de respeto a la autonomía de los sujetos, predispone a una mala relación médico-paciente, que a su vez, podría influir en mala adherencia terapéutica y el claro efecto nocivo sobre la salud del adulto mayor. Nuevamente, en este contexto influye negativamente el trato generalizado que el personal médico brinda al paciente, considerado “vulnerable” solo por ser adulto mayor,

sin evaluar si el paciente es capaz de ejercer su autonomía y a qué grado; esto lleva al ejercicio del paternalismo a ultranza, actitud que por muchos años se ha luchado por evitar, aunque algunos pacientes pueden requerir atención paternalista pero como principio secundario a la pérdida de autonomía.

Tampoco se debe olvidar que los adultos mayores no solo tienen derechos, también tienen obligaciones que deben cumplir como cualquier ciudadano perteneciente a una comunidad.

México es un país en vías de desarrollo donde un porcentaje importante de la población tiene problemas para cubrir sus necesidades básicas; esta situación se puede agudizar durante la vejez, sobre todo si no se cuenta con una pensión que ayude a solventar dichas necesidades, como se mencionó con anterioridad. Es frecuente que esa responsabilidad económica recaiga sobre los hijos que, en muchas ocasiones, tampoco cuentan con los recursos necesarios para cubrir las necesidades de su familia nuclear; sin embargo, se ven en la necesidad de compartirlos con los adultos mayores de su familia.

La vejez, igual que la muerte, es algo inevitable, es parte de la vida. El problema radica en que, en la actualidad, la mayoría de las personas no se preocupan ni preparan para enfrentar una vejez de calidad, se quiere vivir muchos años con la misma energía de la juventud, con frecuencia se evade, incluso, pensar en ello (y evidentemente tomar provisiones). Uno de los aspectos que genera mayor daño emocional durante ese periodo de vida es la dependencia, tanto física como económica y emocional.

La filósofa española Victoria Camps [14] considera que para que una persona tenga una vejez satisfactoria es necesario tener salud, dinero y amor. La salud, en muchas ocasiones, depende del cuidado que una persona ha brindado a su cuerpo para que

cuando llegue a la vejez lo haga de la mejor manera posible; esto es, con el mínimo de discapacidad.

En relación con el dinero, la protección económica, que solo un grupo de ancianos tiene, generalmente es insuficiente para cubrir las necesidades básicas, pero hay otro sector de esa población que no tiene acceso a una pensión, por haber tenido trabajos informales; en México, se les otorga una ayuda económica bimestral por parte del Gobierno Federal, sin embargo, es insuficiente, y esto disminuye considerablemente su poder adquisitivo y los lleva a exclusión social.

Por último, en lo que respecta al amor (utilizando este término como amistad, afecto, fraternidad o reconocimiento), es indispensable para lograr una vejez digna y de calidad. Estos sentimientos dependen de las relaciones sociales que cada persona va creando a lo largo de su vida. Como cualquier persona, un adulto mayor necesita la cercanía de su familia y amigos. A pesar de que no es obligación del Estado proporcionar atención en este rubro, es cierto que muchos gobiernos han creado programas que incluyen a ese sector de la población, lo que permite que las relaciones sociales no se limiten solo a familiares y que el adulto mayor pueda continuar formando vínculos sociales con más personas, en especial sus pares; sin embargo, a estos programas, generalmente, acuden personas que pueden valerse por sí mismas, por lo que un porcentaje importante está limitado para participar en dichas actividades.

Para que estas tres condiciones puedan llevarse a cabo, la Doctora Camps propone tres acciones:

1. Cambios en las políticas públicas que garanticen la obligatoriedad de la jubilación, para que las personas puedan acceder a una pensión digna que les permita cubrir

sus necesidades básicas; y en caso de dependencia física, que ese ingreso le sirva a la familia para brindar la atención que los adultos mayores requieren.

2. Promover cambios en la atención médica, introducir el cuidado como fin, no solo la curación, como ha sido a lo largo del tiempo.
3. Modificar la educación, incluir la prevención y el autocuidado para que cuando llegue la vejez, se viva en plenitud [13].

13.3 Cuidados y atención de la salud en adultos mayores, ética del cuidado

En algún momento de la vejez, todo individuo presenta cierto declive de sus habilidades e independencia, con frecuencia requerirá de cuidado por parte de un familiar, un cuidador externo a la familia y de personal de salud. En años recientes ha cobrado fuerza la propuesta de la ética del cuidado, que brinda cimientos para procurar llevar a cabo una atención y apoyo holísticos al que lo necesite.

La ética del cuidado se ocupa de las acciones y relaciones entre las personas, que tienen como fin último lograr el cuidado de sus semejantes o el suyo. Se basa en la comprensión del mundo como una red de relaciones en la que nos sentimos inmersos y de donde surge un reconocimiento de la responsabilidad hacia los otros [15].

La ética del cuidado plantea la aplicación de múltiples valores que ayuden a garantizar la distribución y utilización de recursos, el desarrollo de políticas y organización del sistema sanitario y la atención directa del personal de salud a quienes lo necesitan. Dentro de los valores más representativos para tener en cuenta en el cuidado de los adultos mayores se encuentran: equidad, respeto, participación, no discriminación,

universalidad, calidad, integralidad, confiabilidad, calidad humana y solidaridad. Todos estos deben ser tomados en cuenta sin excepción en el trato y la atención de la salud de poblaciones de ancianos, con especial énfasis en aquellos más vulnerables por condiciones de discapacidad, pérdida de autonomía, pobreza, etcétera.

13.4 Fin de la vida y cuidados paliativos

La muerte es un evento inevitable que en la mayoría de los individuos llega durante la vejez, es el desenlace del proceso de envejecimiento, sin embargo, las causas que llevan a un individuo a la muerte y las circunstancias en las que atraviesa esta experiencia varían ampliamente de un sujeto a otro.

Así como hemos mencionado que, idealmente un individuo deberá prepararse para el envejecimiento como algo inevitable, también se pueden tomar provisiones importantes para el momento de la muerte.

La bioética aporta propuestas de suma importancia para garantizar la mejor calidad de vida posible a los individuos que transitan en esta etapa del fin de la vida. La disciplina que aplica estos principios éticos regidos por el respeto a la persona y sus derechos es la rama de las ciencias de la salud conocida como Cuidados Paliativos.

La Organización Mundial de la Salud define los cuidados paliativos como “un planteamiento que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus allegados cuando afrontan problemas inherentes a una enfermedad potencialmente mortal. Previenen y alivian el sufrimiento a través de la identificación temprana, la evaluación y el tratamiento

correcto del dolor y otros problemas, sean estos de orden físico, psicosocial o espiritual” [16].

Aunque resulta recurrente presentar los programas de cuidados paliativos como orientados a un “morir con dignidad” la dimensión ética de los cuidados paliativos no está enfocada sólo a proporcionar un “bien morir” o “morir con dignidad”, está vinculada, en realidad, a una noción sobre el trato que nos debemos unos a otros; a la idea ética del reconocimiento del otro en toda su amplitud [17].

Los cuidados paliativos son parte indispensable del derecho humano a la salud, incluido en el artículo 25 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos [18] y son una forma de proveer calidad de vida desde un abordaje de servicios de salud centrados en la persona, con particular atención a las necesidades y preferencias del individuo. Cabe destacar que en México el derecho a la salud está plasmado en el artículo 4º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, por lo que todas las personas nacidas en territorio nacional tienen derecho a recibir protección a su salud, sin importar el grupo etario al que pertenezcan. <https://www.gob.mx/salud/articulos/constitucion-politica-de-los-estados-unidos-mexicano-articulo-4> [19].

Ayudar a afrontar el sufrimiento, es el mayor reto de los cuidados paliativos, requiere atención a problemas que no se limitan a síntomas físicos; deben incluir también, vigilancia de necesidades prácticas y apoyo psicológico durante el duelo, así como apoyo espiritual y social. La asistencia paliativa debe ofrecer un sistema de soporte para ayudar a las personas a vivir tan activa y plenamente como sea posible, hasta el final de su vida, así como una red de apoyo para familiares y cuidadores que les permita sobrellevar las experiencias de muerte de la mejor manera posible.

Los principios bioéticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia, equidad, respeto a la dignidad y los derechos humanos siempre deben regir la práctica de los cuidados paliativos y los relacionados con las etapas finales de la vida, garantizando así, mayor comodidad y calidad a las personas. Un componente sumamente importante durante este proceso es el respeto a la autonomía del anciano, así como la previsión de la toma de decisiones difíciles, para ello la voluntad anticipada es una herramienta que juega un papel muy importante, tanto para el personal de salud como para los familiares; esto puede aportar tranquilidad al anciano al saber que sus deseos y creencias serán respetadas en todo momento, aunque ya no esté presente. Esta toma de decisiones, tiene como objetivo honrar los deseos de la persona, optimizar su calidad de vida y apoyar a la familia. Algunos aspectos en la toma de decisiones son: cuándo suspender, si se requiere, el tratamiento para atender una enfermedad incurable; qué apoyo necesita la familia para cuidar de la persona enferma y/o moribunda; cuál es la mejor manera de permitir que la persona al final de su vida pase tiempo de calidad con su familia y sus amigos; qué apoyo emocional y espiritual desea la persona moribunda, sus familiares y amigos, etcétera [20].

La calidad de vida, esencialmente existe, cuando las aspiraciones de un individuo son alcanzadas y cubiertas, siendo necesario disminuir la separación entre las aspiraciones y aquello que es posible alcanzar [21].

13.5 Conclusiones

La vejez es una etapa de la vida que puede ser vivida con plenitud, los ancianos en la sociedad pueden jugar un rol importante siempre y cuando se les permita. Con esto

contribuirán activamente, junto con los demás individuos, al desarrollo de su comunidad; puede, incluso, evitar o retrasar el deterioro físico y mental comúnmente asociados a la edad.

Para la sociedad y la familia existen importantes retos relacionados con el envejecimiento de un individuo, algunos de los mencionados y que cobran suma importancia son: la cobertura económica a necesidades básicas, garantizar el acceso al cuidado de la salud, asegurar el respeto a la autonomía del individuo evitando actitudes paternalistas y limitantes, y proporcionar redes que brinden trato y atención digna, no solo a aspectos físicos, sino también a los emocionales, sociales y espirituales.

Revalorizar a los viejos dentro de la sociedad, es indispensable para garantizar una vida digna durante esta etapa de la vida. Evidentemente, hay factores que están fuera de nuestro alcance y no podemos modificar, entre ellos algunas enfermedades como el cáncer o procesos degenerativos propios de la vejez; sin embargo, y a pesar de las situaciones adversas, es necesario brindar protección específica a aquellas personas que la requieran, asegurando el respeto de sus derechos humanos y prolongar el ejercicio de su autonomía.

Se requiere de un abordaje verdaderamente trans-disciplinario en el que participen científicos, gerontólogos/geriatras, economistas, ingenieros, bioeticistas y políticos, entre otros [22], para garantizar la formación de cuerpos regulatorios y mecanismos que puedan asegurar el bienestar de los ancianos de cada comunidad, dándoles el justo valor que representan dentro de la misma y permitiéndoles aportar sus conocimientos, experiencia y sabiduría. También es indispensable que se les otorguen las garantías humanas a las que son acreedores.

Bibliografía

1. García-Collado M, Betancourt-Pulsan A, Medina-Sánchez N, Realín-Hernández N, Paredes Rodríguez G. Aspectos bioéticos en el anciano maltratado. *Rev Inf Científica*. 2011;69(1).
2. Velázquez L. Un enfoque filosófico de la vejez y algunas consideraciones bioéticas. *Bioethics Update*. 2020;6:46-61
3. Cerquera-Córdoba AM, Galvis-Aparicio MJ. Aspectos bioéticos en la atención al enfermo de Alzheimer y sus cuidadores. *Persona y Bioética*. 2013;17(1):85-95.
4. Lolas-Stepke F. Las dimensiones bioéticas de la vejez. *Acta Bioethica*, 2001;7(1):57-70.
5. Creagh PM, Márquez FA, Valcárcel IN, Paneque GNA. El manejo familiar a los adultos mayores: Postura bioética y humanista. *Bioética*, 2020:23-27.
6. García FJ. *Bioética y Personas Mayores*. 4a ed. Madrid. Portal Mayores, 2003.
7. Sánchez-Ayéndez M. Contribuciones de la antropología a un acercamiento ético de la vejez. *PRHSJ*, 2000;19(2):157-60
8. Clark M, Anderson BG. *Culture and aging: an anthropological study of older Americans*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1987.
9. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_ADULMAY2022.pdf
10. Gamboa-Bernal G. Atención domiciliaria de la persona anciana: una perspectiva bioética. *Aquichan* 2009;9:171-84.

11. Figueira O, Figueira H, Soleiman-Franco R, Marcellini PS, Sganzerla A, Corradi, et al. Quality of life in Brazilian elderly: an analysis of healthy aging from the perspective of Potter's global bioethics. *Glob Bioeth.* 2021;32(1):116-29.
12. Arboleda-Florez J. La investigación en sujetos humanos: poblaciones vulnerables. Portal Regional de BVS, Organización Panamericana de la Salud. 1999:83-97.
13. Ocampo-Martínez J. Bioética y adulto mayor: En Márquez MO, Veytia LM, Guadarrama GR. *Reflexiones Latinoamericanas en Bioética.* 1ª Ed. México: UAEM; 2014:83-104.
14. Camps CV. La vejez como oportunidad: En *Envejecimiento. Monografías Humanitas.* España: Dialnet; 2004:99-105.
15. Alvarado-García A. La Ética del Cuidado. *Aquichan.* 2004;4(4):30-9.
16. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cuidados paliativos [Internet]. 2020 [consultado 13 de junio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>.
17. Fascioli A. Los cuidados paliativos al final de la vida: expresión del reconocimiento del otro. *Enfermería: Cuidados Humanizados.* 2016;5(2):2393-6606.
18. <https://www.un.org/es/about-us/universal-declaration-of-human-rights>
19. <https://www.gob.mx/salud/articulos/constitucion-politica-de-los-estados-unidos-mexicano-articulo-4>
20. Mayo Clinic. Fin de la vida: cuidar de alguien que se esté muriendo [Internet]. 2021 [consultado 13 de junio 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/end-of-life/in-depth/cancer/art-20047600>.
21. Rodríguez AM. *Enfermería Global. Rev UM.* 2010;9(1):1-9.

22. Woo J, Archard D, Au D, Bergstresser S, Erler A, Kwok T, et al. Ethical perspectives on advances in biogerontology. *Aging Med.* 2019;2(2):99-103.

Glosario

Absorción: penetración de los fármacos desde el exterior al medio interno del organismo, es decir, a la circulación sistémica.

Ácido desoxirribonucleico (ADN): ácido nucleico formado por desoxinucleótidos (base nitrogenada + 2'-desoxirribosa + fosfato) presente en los cromosomas y que contiene la información genética de los seres vivos.

ADN mitocondrial (ADNmt): secuencia de nucleótidos de ADN de doble cadena circular que conforma el material genético propio de las mitocondrias necesario para su funcionamiento.

Ácido ribonucleico (ARN): ácido nucleico formado por ribonucleótidos (base nitrogenada + ribosa + fosfato) que, en general, se sintetiza a partir de un molde de ADN.

Amiloide: proteína parecida al almidón que se deposita en el hígado, los riñones, el bazo u otros tejidos en determinadas enfermedades. Suele utilizarse para describir las proteínas beta-amiloides.

Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD): son años de vida sana que se pierden por muerte prematura y/o presencia de alguna discapacidad. Se calculan a través de la suma de los años de vida perdidos (AVP) y los años vividos con discapacidad (AVD)

debido a una enfermedad neurológica. Por lo tanto, un AVAD equivale a un año perdido de vida saludable.

Apoptosis: proceso de muerte celular programada.

Atención plena: también conocida como “plena conciencia, presencia mental y presencia plena/conciencia abierta”, consiste en la capacidad humana básica de poder estar en el presente y de "recordarnos" estar en el presente, es decir, constantemente estar volviendo al aquí y ahora.

Beta-amiloide: amiloide derivado de una proteína precursora de mayor tamaño que es el componente principal de las placas características de la enfermedad de Alzheimer.

Biomarcador: una molécula, gen o característica presente de forma natural en un organismo cuya medición permite identificar un proceso o una enfermedad.

Citocromo oxidasa: complejo enzimático de múltiples subunidades que contiene el grupo citocromo A, citocromos A3, dos átomos de cobre y 13 subunidades proteicas diferentes. Es el complejo oxidasa terminal de la cadena respiratoria y recoge electrones que son transferidos desde el grupo citocromo C reducido que los cede al oxígeno molecular, que es reducido a agua.

Corea: movimiento involuntario más reconocible de la enfermedad de Huntington, se describe como un movimiento abrupto, impredecible y arrítmico, que resulta del flujo continuo de contracciones musculares aleatorias.

Delirios de partición: también conocidos como delirio de tabiques o parámetros. Describe la creencia de que personas, animales o diferentes materiales como la radiación pueden atravesar una estructura que normalmente sería una barrera a su paso, como una puerta o una pared.

Distribución: transporte del fármaco en el interior de la circulación sanguínea y su reparto posterior y penetración en los diversos tejidos del organismo.

Edad biológica: también conocida como edad fisiológica o funcional, se refiere al estado biológico/fisiológico de las células. Las fases de un ser vivo o de un proceso biológico no son equidistantes como las de un reloj, sino que están a distintas distancias cronométricas que, además, pueden variar entre los individuos de una misma especie. El envejecimiento biológico ocurre a medida que se acumula gradualmente el daño en las células y tejidos del cuerpo. La edad biológica considera una serie de factores, incluyendo: edad cronológica, genética, estilo de vida, nutrición, enfermedades y otras condiciones.

Edad cronológica: en este libro tratamos sólo del tiempo propio de los seres vivos, el tiempo biológico que llamamos “edad”. Si consideramos la distancia temporal de un organismo desde una fase a otra, esto es a lo que se le llama “edad cronológica”

(cronométrica). Si una persona tiene veinte años, estamos diciendo que desde que nació hasta hoy, la Tierra (que hace de reloj) ha dado veinte veces la vuelta al sol.

Edad epigenética acelerada: ocurre cuando la edad predicha por la metilación del ADN de un individuo es mayor que su edad cronológica

Endofenotipo: término utilizado en epidemiología genética para separar un grupo de síntomas en fenotipos más estables y que presenten un trasfondo genético; también se han llamado fenotipos intermedios.

Enfermedades crónico degenerativas: grupo de patologías que producen merma tanto física como emocional y psicológica a lo largo del tiempo en las personas que las padecen, así como en sus familiares y cuidadores.

Enfermedad de Alzheimer (EA): enfermedad neurodegenerativa de etiología diversa, que generalmente se presenta en adultos mayores de 60 años o más. La EA afecta de forma progresiva la memoria, el pensamiento y la habilidad para realizar actividades de la vida cotidiana.

Enfermedad de Huntington (EH): trastorno neurodegenerativo genético con modelo de herencia autosómico dominante, caracterizado por la tríada de: alteraciones motoras, psiquiátricas y cognitivas.

Enfermedad neurológica: grupo de enfermedades que afectan al Sistema Nervioso.

Enfermedad Vascular Cerebral (EVC): síndrome clínico de origen vascular, que se caracteriza por el desarrollo súbito de signos neurológicos focales y que generalmente persisten por más de 24 horas. La EVC se clasifica en subtipos isquémicos y hemorrágicos.

Ensayo clínico: estudio realizado para investigar la seguridad o eficacia de un medicamento. Para las medicinas humanas, estos estudios se llevan a cabo en voluntarios humanos.

Epigenética: estudio de las variaciones hereditarias causadas por activación y desactivación de genes sin que se produzca cambio alguno en la secuencia de ADN del organismo.

Escala unificada para la evaluación de la EH (UHDRS): escala de evaluación clínica específica para determinar la progresión de manifestaciones en la EH y evalúa 4 dominios: motor, cognitivo, alteraciones del comportamiento y capacidad funcional.

Etapas de pre-manifestaciones en EH (preEH): etapa previa al inicio de las alteraciones del movimiento en la EH, donde habitualmente se aprecian múltiples alteraciones neuropsiquiátricas y cognitivas.

Excreción: salida o expulsión de fármacos y/o sus metabolitos desde el sistema circulatorio al exterior del organismo, principalmente a través de los sistemas renal, pulmonar y hepatobiliar.

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF): proteína perteneciente al grupo de neurotrofinas (proteínas con papel crítico en el desarrollo cerebral y con efectos sostenidos para el mantenimiento de la plasticidad del sistema nervioso maduro), tiene una mayor expresión en el cerebro de los mamíferos, de manera particular en la corteza y el hipocampo.

Factor de riesgo: cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con la probabilidad de estar especialmente expuesta a desarrollar o padecer un proceso mórbido específico. Un factor de riesgo puede ser modificable o no modificable; por ejemplo, la edad o la genética no son modificables, mientras la diabetes y la depresión son modificables.

Fármaco: sustancia química que, al interactuar con un organismo vivo, produce una respuesta, ya sea tóxica o beneficiosa.

Farmacogenética: estudio de la influencia genética en la diferencia interindividual de la respuesta a los fármacos.

Farmacogenómica: uso de la información genética y/o genómica para el estudio de la variabilidad en la respuesta a los fármacos, y la selección de nuevas dianas terapéuticas.

Fenotipo: conjunto de características visibles en un individuo, las cuales pueden resultar de la interacción entre el genotipo y el ambiente.

Gen: unidad física y funcional que ocupa una posición específica (*locus*) en el genoma. Corresponde a una secuencia de nucleótidos que codifica para uno o varios productos funcionales (ARN no codificantes y polipéptidos) y cuya expresión está controlada por elementos reguladores.

Genoma: contenido total de material genético de un virus, una célula, un organismo o una especie.

Genotipo: información genética de un individuo.

Heredabilidad: proporción de variación fenotípica en una población que se atribuye a la varianza genotípica entre los individuos. Por lo tanto, es la proporción de variación de un rasgo que podemos atribuir a la variación genotípica interindividual. Si un carácter tiene una heredabilidad alta, significa que su variación en la población está mayormente influida por la genética de cada individuo, mientras que, si tiene un valor bajo, el ambiente de cada individuo y las interacciones gen-ambiente tendrán un papel fundamental en la variación de dicha característica.

Incidencia: número de casos nuevos de una enfermedad que se presentan durante un período de tiempo específico, como un año.

Índice terapéutico: relación entre la máxima dosis tolerada y la mínima dosis efectiva. Cuanto mayor es este índice, mayor seguridad ofrece el fármaco y más posibilidad de obtener efectos terapéuticos sin toxicidad.

Inflamasoma: complejo de señalización que activa la procaspasa-1 e induce el procesamiento de las citocinas inflamatorias dependientes de caspasa-1.

Medicamento: sustancia química aplicable al tratamiento, diagnóstico o prevención de una patología o de síntomas, o modificadora de ritmos biológicos.

Metabolismo: modificaciones bioquímicas de las sustancias xenobióticas o exógenas presentes en el organismo con el fin de facilitar su eliminación del mismo.

Mini Mental: prueba de tamizaje más ampliamente utilizada para evaluar la sospecha de síntomas compatibles con deterioro cognitivo tipo Alzheimer.

Mitocondria: orgánulo celular que genera la mayor parte de la energía química necesaria para activar las reacciones bioquímicas de la célula.

Penetrancia: proporción de individuos que presentan una mutación causante de una patología determinada y muestran síntomas clínicos de esa patología. La mayoría de las veces este término se refiere a las patologías con herencia autosómica dominante.

Pirámide poblacional: representación gráfica de las características de una población en un momento en el tiempo.

Principio activo: sustancia responsable de la actividad farmacológica del fármaco.

Presenilina 1: subunidad de un complejo proteico llamado gamma- (γ -) secretasa. La presenilina 1 lleva a cabo la función principal del complejo, que es dividir otras proteínas en péptidos.

Presenilina 2: proteína que ayuda a procesar proteínas que transmiten señales químicas desde la membrana celular al núcleo.

Prevalencia: la proporción de individuos de un grupo o una población, que presentan una característica o evento determinado.

Psicosis: la psicosis es la presencia de delirios, alucinaciones e incoherencia al hablar; es lo que caracteriza a los trastornos psicóticos.

Proteína huntingtina mutada (mHTT): proteína huntingtina típicamente asociada a una expansión de la región polimórfica de poliglutaminas que afectan su plegamiento y degradación.

Proteína huntingtina silvestre (wHTT): proteína huntingtina con región polimórfica de poliglutaminas menor a 26 repetidos.

Proteína tau: forma parte del citoesqueleto de las células y se expresa principalmente en las neuronas. Está involucrada en varios procesos celulares como la estabilización de microtúbulos, el mantenimiento axonal y el transporte intracelular.

Puntaje de riesgo poligénico (PRS): efecto ponderado de muchas variantes genéticas de un solo nucleótido (SNV) que discriminan los casos con enfermedad de los controles sanos.

Reacción adversa a medicamento: respuesta nociva o indeseable a un fármaco que se produce con las dosis utilizadas en humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR): técnica de biología molecular basada en las características físico-químicas de la complementariedad de bases en el ADN y el uso

de cebadores y polimerasas termoestables, la cual puede generar clonas de uno o múltiples segmentos de un genoma de estudio.

Reacción en cadena de la polimerasa con triple *primer* o cebador (TP-PCR): técnica de biología molecular basada en la PCR convencional pero que utiliza un tercer cebador para lograr mayor fidelidad de la amplificación en regiones con alto contenido de repetidos.

Redes neuronales: cuando hablamos, escuchamos o vemos a una persona o situación, nuestras redes cerebrales regulan la interacción con ese exterior. Estas, a su vez, se asientan sobre funciones cognitivas y están basadas en zonas cerebrales. Por ejemplo, la atención es la red neuronal jerárquica para los procesos cognitivos que parte de los niveles básicos de alerta cortical, necesaria en funciones diversas como facilitar la percepción, la memoria y el aprendizaje, entre otras.

Reloj epigenético: predictor de edad basado en la metilación del ADN.

Repetidos CAG: repetición del trinucleótido Citosina-Adenina-Guanina a nivel del ADN que codifica para el aminoácido glutamina y se asocia a un mecanismo patogénico común en siete trastornos neurológicos que pueden generar tractos de poliglutaminas con efectos citotóxicos.

Reserva cerebral: características estructurales, anatómicas del cerebro, incluyendo tamaño cerebral, población neuronal y densidad sináptica. La reserva cerebral está dada por factores genéticos y ambientales.

Reserva cognitiva: designa el conjunto de recursos cognitivos que una persona logra adquirir en el transcurso de su vida, y que confieren protección frente al envejecimiento y la lesión cerebral. Dicha capacidad es incrementada por la educación, el logro ocupacional, el aprendizaje de idiomas y el hábito de lectura, entre otros importantes factores.

Imagen por resonancia magnética (IRM): técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado, en el campo de la medicina es útil para crear imágenes detalladas de los órganos y de los tejidos del cuerpo.

RM *Blood-oxygen-level dependent* (BOLD): técnica de fRM basada en los cambios de la proporción de oxihemoglobina a desoxihemoglobina atribuibles a sus diferentes propiedades en un campo magnético.

Resonancia Magnética Funcional en Estado de Reposo (rs-fMRI): técnica de fRM basada en BOLD que se utiliza en el mapeo cerebral para evaluar las interacciones regionales que ocurren en un estado de reposo o en tareas negativas.

Secretoma: factores que son secretados por una célula, tejido u organismo al espacio extracelular en un tiempo y condiciones definidas. Actualmente, el secretoma también tiene la presencia de lípidos y vesículas extracelulares portadoras de moléculas importantes

Sirtuinas: proteínas deacetilasas de histonas tipo III, están involucradas en la relación entre balance energético y transcripción génica, permitiendo que la célula responda a la restricción calórica y sobreviva a situaciones de estrés oxidativo.

Telómero: estructura nucleoproteica localizada en los extremos de los brazos de cada cromosoma.

Telomerasa: enzima que añade nucleótidos a los extremos de los cromosomas.

Vulnerabilidad física: incapacidad sustancial de un individuo para proteger sus propios intereses debido a impedimentos tales como la falta de capacidad para dar un consentimiento informado, la falta de medios alternativos para obtener atención médica

u otras necesidades costosas, o el ser un miembro auxiliar o subordinado de un grupo jerárquico.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

