

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía

PAPEL DEL FACTOR NEUROTROFICO
DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) EN LA
PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023.

ÁLVARO JOSÉ LAZO SEVILLA

Diciembre, 2023

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	2
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	8
DEDICATORIA.....	9
AGRADECIMIENTO	10
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	13
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	14
1.1.1 Antecedentes del problema.....	14
1.1.2 Delimitación del problema	18
1.1.3 Justificación.....	18
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	21
1.3.1 Objetivo general	21
1.3.2 Objetivos específicos.....	21
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	22
1.4.1 Alcances de la investigación.....	22
1.4.2 Limitaciones de la investigación	22
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	23
CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL.....	24
2.1 Enfermedad de Parkinson.....	24
2.1.1 Definición	24

2.1.2 Epidemiología.....	24
2.1.3 Neuroanatomía funcional de los ganglios basales.....	25
2.1.4 Histopatología de la EP	29
2.1.5 Fisiopatología	30
2.1.6 Etiología y genética	32
2.1.7 Factores de riesgo	34
2.1.8 Manifestaciones clínicas.....	35
2.1.9 Diagnóstico.....	37
2.1.10 Tratamiento farmacológico.....	38
2.1.11 Prevención	39
2.1.12 Tratamientos alternativos	40
2.2 Factor neurotrófico derivado del cerebro	41
2.2.1 Definición	41
2.2.2 Síntesis del BDNF	42
2.2.3 Rol de las neurotrofinas en la neurogénesis y neuroplasticidad.....	43
2.2.4 Papel terapéutico de las neurotrofinas en la enfermedad de Parkinson.....	44
2.2.5 Estimulación del BDNF endógeno por medio del estilo de vida	46
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	48
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN.....	49
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	49
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....	49
3.3.1 Población	49
3.3.2 Muestra	49
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión	49
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	52

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	55
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	55
3.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	60
3.7.1 Estrategia de búsqueda	60
3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	68
3.9 ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	69
CAPÍTULO IV. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS	71
4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	72
4.1.1 Generalidades sobre los estudios seleccionados.....	72
4.1.2 Estudios incluidos en la investigación.....	74
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	96
5.1 Perfil sociodemográfico.....	97
5.2 Correlación clínica entre las neurotrofinas y la enfermedad de Parkinson	97
5.3 Prevención secundaria basada en neurotrofinas para la enfermedad de Parkinson.....	102
5.4 Eficacia terapéutica de las neurotrofinas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson	104
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	105
6.1 CONCLUSIONES.....	106
6.2 RECOMENDACIONES	107
BIBLIOGRAFÍA	108
Bibliografía.....	109
ANEXOS.....	121
Anexo 1. Carta del Tutor.	122
Anexo 2. Carta del Lector.....	123
Anexo 3. Declaración jurada.	124

Anexo 4. Carta de autorización	125
San José, 16/3/24	125
Anexo 5. Tabla “Todos” en Excel, con los artículos seleccionados para la investigación luego de los primeros tres filtros.	128
Anexo 6. Tabla “Extracción” en Excel, con la información extraída de cada artículo seleccionado.....	129

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la investigación	50
Tabla 2. Términos de búsqueda	52
Tabla 3. Operacionalización de las variables	56
Tabla 4. Estrategia de búsqueda en la base de datos BVS (Biblioteca Virtual en Salud)	61
Tabla 5. Estrategia de búsqueda en la base de datos PubMed - National Institutes of Health (NIH)	62
Tabla 6. Estrategia de búsqueda en la base de datos SciELO	63
Tabla 7. Estrategia de búsqueda en la base de datos <i>ScienceDirect</i>	64
Tabla 8. Estrategia de búsqueda en la base de datos Google Scholar	65
Tabla 9. Estrategia de búsqueda en la base de datos Nature	65
Tabla 10. Estrategia de búsqueda en la base de datos Frontiers	66
Tabla 11. Perfil sociodemográfico y características clínicas de la población seleccionada	73
Tabla 12. Características de las investigaciones que valoran correlación clínica entre neurotrofinas y EP	74
Tabla 13. Diferencia y significancia estadística del estadiaje, síntomas motores y curso de enfermedad entre las cohortes estudiadas en cada investigación	79

Tabla 14. Relación de los niveles séricos de neurotrofinas con escalas de depresión y de calidad del sueño en pacientes con EP	80
Tabla 15. Relación de los niveles séricos de neurotrofinas con el estado cognitivo en todas las investigaciones seleccionadas	84
Tabla 16. Características de las investigaciones que valoran producción endógena de neurotrofinas en pacientes con EP	88
Tabla 17. Características de las investigaciones sobre intervenciones terapéuticas directas con neurotrofinas en pacientes con EP	93

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vista simplificada de la anatomía funcional de los ganglios basales	28
Figura 2. Flujograma según metodología PRISMA sobre la búsqueda y selección de artículos	67
Figura 3. Total de registros extraídos de cada buscador luego de dos cribados y número de estudios elegidos para la revisión final	69

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a las siguientes personas:

A mi abuela Teresa, por forjar los valores que guían a nuestra familia y por inspirar el tema de esta investigación.

A mi hermana, por su compañía y alegría.

A mi madre, por el apoyo incondicional y su constante sabiduría.

A mi padre, por ser un ejemplo de superación y virtud.

A los excelentes médicos nicaragüenses que me inspiraron a cursar esta carrera.

A los grandes maestros que han nutrido mi futuro profesional y mi carácter.

A todos los pacientes neurológicos que sostienen sus esperanzas en el arte de nuestra profesión.

AGRADECIMIENTO

Agradezco Dios por permitirme llegar hasta este momento y por facilitar mi éxito académico a través del apoyo de mis padres. Le agradezco a mi tutora de tesis, la Dra. Yazlin Alvarado, por apoyar energéticamente el proceso de investigación y por ser una docente ejemplar a lo largo de toda mi carrera. También quiero agradecer a la Universidad Hispanoamericana y a todos los docentes y personal administrativo de la carrera de Medicina y Cirugía, por darme la oportunidad de continuar con mis estudios y culminarlos exitosamente.

Por último, quiero agradecer a todas las personas con las que me he topado en los últimos cinco años viviendo en Costa Rica: ustedes han formado a la persona que soy hoy en día y facilitaron mi desarrollo como ser humano. Siempre llevaré conmigo estas experiencias.

RESUMEN

Las neurotrofinas son una familia de moléculas encargadas de potenciar la neuroplasticidad y mantener la función neuronal a largo plazo. Los estudios en modelos animales demuestran la importancia de estas moléculas en la génesis de los trastornos neurodegenerativos, por lo que es importante entender su papel en el manejo y prevención de la enfermedad de Parkinson.

Objetivo: Analizar el papel de las neurotrofinas en la prevención y manejo de la enfermedad de Parkinson. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible bajo la metodología PRISMA, analizando cuatro variables: perfil sociodemográfico, correlación clínica, prevención secundaria y eficacia terapéutica. Se incluyeron un total de 27 investigaciones. **Resultados:** las terapias farmacológicas basadas en neurotrofinas no fueron eficaces en reducir los síntomas motores y no motores de los pacientes con enfermedad de Parkinson, demostrando diferencias no significativas entre los grupos de estudio. Por otro lado, los niveles séricos de BDNF y GDNF se correlacionaron directamente con la severidad de los síntomas motores y no motores de la enfermedad, así como con el estadiaje, el estado emocional y cognición de los pacientes. Se describe la posibilidad de aumentar los niveles endógenos de BDNF a través de intervenciones preventivas basadas en entrenamiento físico. **Conclusiones:** Las neurotrofinas juegan un papel esencial en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y pueden utilizarse para asistir a la prevención secundaria de la enfermedad, a pesar de que todavía no se cuenta con evidencia contundente para utilizarlas como un medio de terapia dirigida.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, BDNF, GDNF, Neurotrofina, Cribado, Prevención, Tratamiento.

ABSTRACT

Neurotrophins are a family of molecules that promote neuroplasticity and maintain neuronal function over the long term. Studies in animal models have demonstrated the importance of these molecules in the pathogenesis of neurodegenerative disorders, making it important to understand their role in the management and prevention of Parkinson's disease. **Objective:** To analyze the role of neurotrophins in the prevention and management of Parkinson's disease. **Materials and methods:** A systematic review of the available literature was conducted using the PRISMA methodology, analyzing four variables: sociodemographic profile, clinical correlation, secondary prevention, and therapeutic efficacy. A total of 27 studies were included. **Results:** Neurotrophin based pharmacological therapies were not effective in reducing motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients, demonstrating non-significant differences between study groups. On the other hand, serum levels of BDNF and GDNF were directly correlated with the severity of motor and non-motor symptoms of the disease, as well as with the stage, emotional state, and cognition of patients. The possibility of increasing endogenous BDNF levels through preventive interventions based on physical exercise is described. **Conclusions:** Neurotrophins play an essential role in the pathophysiology of Parkinson's disease and can be used to assist in the secondary prevention of the disease, although there is still no strong evidence to support their use as a targeted therapy.

Key words: Parkinson's disease, BDNF, GDNF, Neurotrophines, Screening, Prevention, Treatment.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1 Antecedentes del problema

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo, luego de la enfermedad de Alzheimer (Martínez-Fernández. et al., 2016). Descrita por primera vez en 1817, se conoce de esta enfermedad desde muchos siglos atrás, mencionándose en diversos manuscritos y tratados médicos de la antigüedad (Arredondo-Blanco et al., 2018).

A pesar de que la EP ya había sido descrita semiológicamente en múltiples fuentes antiguas y modernas, no fue hasta 1899 cuando el Dr. Brissaud demostró por primera vez una asociación anatomopatológica entre el daño de la sustancia nigra en el tallo cerebral con el desarrollo de la enfermedad (Li & Le, 2017). El Dr. Lewy también realizó una contribución importante cuando en 1912 describiría por primera vez los “cuerpos de Lewy”, que son inclusiones intracitoplasmáticas de alfa-sinucleína y de otras proteínas mal plegadas. Estos cuerpos se describían más concentrados en la sustancia nigra, lo que constituyó un hallazgo esencial para comprender la patogenia de la enfermedad.

La terapia para la EP ha evolucionado a lo largo de la historia y es uno de los factores más importantes tomados en cuenta en esta investigación. En la medicina Ayurveda se trataba a esta enfermedad con una combinación de remedios vegetales derivados de las semillas de *Macuna prurens*, la cual contiene altos niveles de levodopa. También se conocía de este remedio en la región del Amazonas. Estas sustancias mejoraban el tremor, la bradicinesia y la rigidez al elevar

los niveles de dopamina de la sustancia nigra (Arredondo-Blanco et al., 2018). Otros remedios herbales tendrían alguna eficacia sobre la enfermedad al generar efectos anticolinérgicos centrales, incluyendo a la escopolamina, introducida en 1887. El Dr. Charcot también utilizó alcaloides anticolinérgicos como la Belladona para el manejo de estos síntomas. Es notable mencionar el uso del Cannabis (además de otros fármacos opioides y anticolinérgicos) por parte del Dr. Gowers a finales del siglo XIX, una terapia que promete resultados favorables aun en la actualidad.

En 1958 el Dr. Carlsson demostró la efectividad de una nueva molécula para el manejo del Parkinson, la dopamina (Li & Le, 2017). Después de realizar experimentos en conejos, el Dr. Carlsson asoció los niveles reducidos de dopamina en la sustancia nigra con la acinesia, uno de los principales síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP), que logró reducirse con el uso de L-dopa. A través de numerosos estudios que demostraron la efectividad de la levodopa para aumentar los niveles de dopamina en el sistema nervioso central y su seguridad terapéutica, esta fue incorporada al manejo farmacológico estándar de la EP (Arredondo-Blanco et al., 2018).

Es importante destacar que la levodopa es un tratamiento de larga data que, si bien fue el primer controlador efectivo de la enfermedad, presenta diversos efectos adversos a largo plazo. Desde su descripción inicial se ha reconocido la necesidad de investigar nuevas alternativas terapéuticas (Arredondo-Blanco et al., 2018).

Según estimaciones de la organización mundial de la salud, la prevalencia de la EP se ha duplicado en los últimos 25 años y para 2019 superaba a los 8.5 millones de afectados (OMS,

2022). La incidencia también ha demostrado un ascenso vertiginoso en las últimas décadas, pero todavía se desconoce la verdadera causa de este fenómeno.

La EP afecta más a países desarrollados debido a que su incidencia aumenta conforme avanza la edad de la población. A pesar de esto, hasta un 25% de los afectados por la enfermedad debutan antes de los 65 años y un 5-10% debutan antes de los 50 años (Bloem et al., 2021). El riesgo de padecer la enfermedad se multiplica de 5 a 10 veces desde la sexta hasta la novena década de la vida, siendo la vejez su principal factor de riesgo conocido. La prevalencia global de la población en general es de 0.3% en países industrializados, pero se estima en más del 3% en aquellas personas mayores de 80 años (Poewe et al., 2017).

La duración media de la EP (desde su diagnóstico hasta el fallecimiento) es de 15 años, aunque los pacientes pueden llegar a vivir muchas décadas con la enfermedad. Los hombres tienen un riesgo hasta 2 veces mayor que las mujeres de desarrollar la EP, y presentan en promedio un cuadro clínico más aparatoso con un deterioro motor apresurado. Se conoce que las mujeres presentan más frecuentemente los síntomas no motores de la enfermedad, como la ansiedad, depresión y constipación (Lee & Gilbert, 2016).

La literatura menciona la existencia de múltiples factores predisponentes que resultan en un efecto etiológico multifactorial. La exposición a tóxicos y a lesiones craneoencefálicas pueden aumentar el riesgo de desarrollar EP. La susceptibilidad genética puede modificar el efecto de algunos factores ambientales (Simon et al., 2020). Se han descrito factores protectores en el estilo de vida, dentro de los cuales el uso de tabaco resulta ser el más importante. La cafeína

también ha demostrado un efecto reductor en el riesgo de aparición de la enfermedad, así como en su progresión (Hong et al., 2020).

La demografía de los pacientes con EP en Costa Rica fue descrita por primera vez por Torrealba-Acosta y colaboradores. Esta investigación determinó que la prevalencia era superior en hombres, personas de procedencia rural y mayores de 60 años. Algunos de los factores de riesgo asociados fueron el consumo de agua no potable, la exposición a pesticidas y herbicidas, así como el trabajo con metales pesados. Las enfermedades crónicas pueden aumentar en conjunto el riesgo de padecer la enfermedad. El consumo de café, alcohol y tabaco fueron categorizados como factores protectores (Acosta et al., 2017). En una investigación realizada por Wesseling y colaboradores en población costarricense, se describió una asociación entre la exposición a pesticidas y el diagnóstico de EP (Wesseling et al., 2013).

La prevalencia actual de la EP en Costa Rica es desconocida. Sin embargo, Wesseling y colaboradores estimaron un 8% de prevalencia en pacientes mayores de 65 años que asistieron a la clínica de Santo Domingo de Heredia. Este valor es superior a la prevalencia mundial (Wesseling et al., 2013).

La mortalidad de la EP en Costa Rica es superior en hombres y ha aumentado desde 1990, en conjunto a los años ajustados por discapacidad y los años vividos con discapacidad (Ruiz Valle, 2022).

1.1.2 Delimitación del problema

En esta investigación se realizará una revisión sistemática de la literatura disponible sobre el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la prevención y manejo de la enfermedad de Parkinson. La población estudiada serán los pacientes con enfermedad de Parkinson, de cualquier edad, sexo, etnia o nivel socioeconómico. Se tomarán en cuenta referencias publicadas entre 2013 y 2023, sin limitación geográfica.

1.1.3 Justificación

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad de alta prevalencia mundial y representa una carga significativa para las personas afectadas. A pesar de una comprensión sólida de sus mecanismos fisiopatológicos, aún no se ha conseguido desarrollar un tratamiento curativo efectivo.

Se han descrito muchos factores de riesgo, pero ninguno de ellos tiene una asociación directa con el proceso etiológico de la enfermedad. Al ser una enfermedad degenerativa y progresiva, la detección temprana de la misma es de suma importancia. No existen pruebas de tamizaje estandarizadas para la captación de la enfermedad en su etapa asintomática.

El propósito de esta investigación es aportar información sobre una nueva posibilidad preventiva para la EP: el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El BDNF es una proteína de la familia de las neurotrofinas que actúa como factor de crecimiento en el cerebro y tejido periférico. Es importante para la supervivencia de las neuronas motoras y del hipocampo, así como en procesos de neuroplasticidad y desarrollo neuronal.

El BDNF es una molécula medible en suero y líquido cefalorraquídeo, por lo que tiene potencial para ser un biomarcador de daño neurológico. Los niveles detectables de BDNF pueden verse reducidos por la EP, por lo que es atractiva su utilidad como biomarcador en la prevención secundaria.

Actualmente se investiga sobre fármacos cuya diana terapéutica son los receptores de neurotrofinas en sistema nervioso central. La aplicación de estas nuevas medicinas podría introducir un importante cambio de paradigma en el manejo de la EP. Es importante mencionar que el BDNF es una molécula endógena que puede elevarse por determinados cambios en el estilo de vida como el ejercicio físico, por lo que su implicación en el proceso fisiopatológico de la EP es crucial a la hora de trabajar en intervenciones de prevención primaria. El entendimiento de esta molécula es muy importante para la comprensión de la EP y de las enfermedades neurodegenerativas en general.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El factor neurotrófico derivado del cerebro es una molécula con mucho potencial para el manejo enfermedades neurodegenerativas. A pesar de esto, todavía desconocemos su potencial terapéutico en la prevención primaria o secundaria de la enfermedad de Parkinson. Ante la necesidad de conocer estos datos, enunciamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la prevención y manejo de la enfermedad de Parkinson?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Analizar el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la prevención y manejo de la enfermedad de Parkinson.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar el perfil sociodemográfico de los participantes de las investigaciones seleccionadas.
2. Evaluar el impacto de intervenciones preventivas que promuevan la producción endógena de neurotrofinas en la enfermedad de Parkinson.
3. Analizar la eficacia de terapias farmacológicas basadas en neurotrofinas para el manejo de la enfermedad de Parkinson.
4. Demostrar la correlación existente entre los niveles de neurotrofinas séricos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

Entre los hallazgos inesperados de la investigación encontramos que el fumado corresponde al factor protector más importante en los pacientes con Parkinson, en algunos casos incluso más protector que el mismo ejercicio físico.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

Al tratarse de una revisión sistemática, una de las principales limitantes es la falta de acceso a muchas investigaciones que tienen un acceso restringido por pago, así como a investigaciones que se encuentran en otros idiomas, principalmente Chino y Portugués.

Muchas de las investigaciones aquí seleccionadas no cuentan con un análisis estadístico completo para las variables estudiadas debido a que incluyen las mediciones de estadiaje de la enfermedad o de las neurotrofinas periféricas como un objetivo secundario. Además, en algunos casos se utiliza al grupo de pacientes con Parkinson como un grupo de control para evaluar otros aspectos de los grupos principales de estudio, que corresponden usualmente a demencias.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

En esta sección realizaremos una recapitulación de las teorías, conceptos y dimensiones de las variables a estudiar. Primero se define la enfermedad de Parkinson y se exponen sus características fisiopatológicas, etiológicas, neuroanatómicas y manifestaciones clínicas, así como su proceso de diagnóstico y tratamiento. Luego de esto definimos al factor neurotrófico derivado del cerebro, su función en el sistema nervioso central, así como sus diferentes implicaciones clínicas.

2.1 Enfermedad de Parkinson

2.1.1 Definición

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo idiopático que implica alteraciones motoras y no motoras (Beitz, 2014). Clásicamente, la EP se ha asociado con la degeneración de los ganglios basales, el acúmulo de cuerpos de Lewy y la reducción de la actividad dopaminérgica. Sin embargo, la sintomatología de esta enfermedad abarca mucho más allá del clásico síndrome extrapiramidal (Kalia & Lang, 2015). Los síntomas no motores muchas veces se manifiestan antes y suceden con mayor frecuencia en mujeres (Lee & Gilbert, 2016).

2.1.2 Epidemiología

La prevalencia de la EP es de 1 a 2 por cada 1000 habitantes en la población no seleccionada, y afecta al 1% de la población mayor de 60 años (Tysnes & Storstein, 2017). Es muy raro que se presente antes de los 50 años. Se proyecta que la EP doblará su prevalencias en la próxima

generación (Tolosa et al., 2021). La prevalencia es superior en países industrializados como Estados Unidos, países de Europa o China.

Se estima que la incidencia puede variar entre 8 a 18 por 100.000 habitantes/año (Martínez-Fernández. et al., 2016). En los mayores de 65 años, la incidencia anual es de 160 por 100.000 habitantes/año (Ascherio & Schwarzschild, 2016). El pico de incidencia es a los 80 años, asociado a un subdiagnóstico con forme se avanza en edad. La mortalidad no aumenta hasta después de una década de padecer la enfermedad, en comparación con individuos no afectados (Simon et al., 2020).

El sexo masculino presenta una mayor incidencia que el femenino, con un riesgo de por vira del 2%, en comparación al 1.3% en mujeres (Ascherio & Schwarzschild, 2016). La incidencia está influenciada por otros factores de riesgo como el fumado, la cafeína o la terapia de reemplazo hormonal (Jankovic & Tan, 2020; Martínez-Fernández. et al., 2016).

2.1.3 Neuroanatomía funcional de los ganglios basales

Los ganglios basales son las principales estructuras afectada en la EP. Están involucrados en el sistema extrapiramidal de control y regulación motora. Se consideran ganglios basales a las siguientes estructuras: el cuerpo estriado, que abarca al núcleo caudado, núcleo accumbens, y putamen; el globo pálido, que se divide en segmentos externo (GPe) e interno (GPi); la sustancia nigra, que se divide en pars compacta (SNc) con una mayor densidad celular y pars reticularis (SNr); y por último, los núcleos subtalámicos (NST) (Juan Sierra et al., 2019; Magrinelli et al., 2016). Todos ellos son núcleos subcorticales de sustancia gris que tienen conexiones con diferentes áreas de la corteza motora y frontal. Su función principal es la selección de los comportamientos motores, eligiendo a los más apropiados y suprimiendo a otros por medio de

circuitos interconectados entre corteza, tálamo y núcleos subcorticales (Watkins & Jenkinson, 2016).

El principal centro de input del circuito basal se encuentra en el cuerpo estriado, que recibe aferencias de diferentes centros corticales como la corteza motora primaria, premotora, área motora suplementaria, corteza cingulada y prefrontal, así como del núcleo intralaminar del tálamo. El principal centro de output del circuito se encuentra en el globo pálido interno y la sustancia nigra reticularis, que se proyectan al tálamo para modular la actividad cortical. Estas dos estructuras son inhibitorias, por lo que la regulación talámica depende de su inhibición o activación por otros centros moduladores (Magrinelli et al., 2016).

Se describen dos vías de conducción importantes dentro de los ganglios basales: la vía directa y la vía indirecta. En la figura 1 se esquematizan las dos vías. Ambas vías nacen del cuerpo estriado y modulan por medio de impulsos excitatorios (glutaminérgicos) o inhibitorios (GABAérgicos) a otros centros neuronales, los cuales a su vez controlan la eferencia inhibitoria del sistema (GPi y SNr). La vía directa inhibe a GPi y SNr, causando una activación subsecuente del tálamo. La vía indirecta excita a los mismos núcleos a través de la activación de los núcleos subtalámicos (el único núcleo excitatorio de los ganglios basales), causando la inhibición del tálamo (Magrinelli et al., 2016).

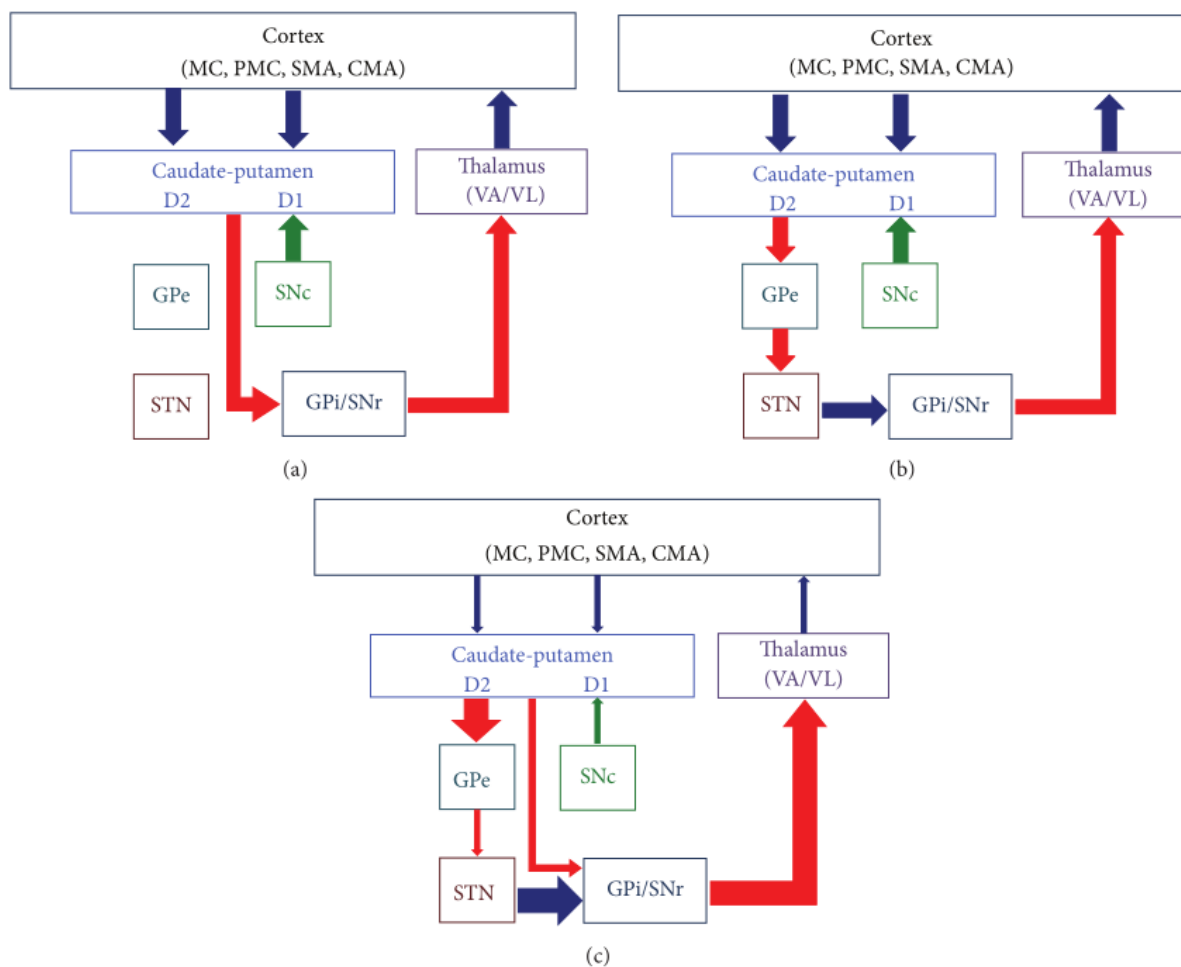
La sustancia nigra también forma parte del sistema extrapiramidal. Conformar la mayor masa celular en el mesencéfalo, localizada ventral al núcleo subtalámico. Su pars compacta se encarga de la mayor producción de dopamina, mientras que la pars reticularis presenta algunas células GABAérgicas. Como se mencionó anteriormente, la SNr recibe señales excitatorias glutaminérgicas desde el núcleo subtalámico y libera GABA para inhibir al tálamo en la vía

indirecta (Watkins & Jenkinson, 2016). Por otro lado, la SNc libera dopamina para modular al cuerpo estriado a través de lo que se conoce como el sistema nigroestriado (Fazl & Fleisher, 2018; Magrinelli et al., 2016).

La dopamina puede actuar sobre el cuerpo estriado a través de la activación de dos receptores: D1 y D2. El receptor D1 promueve la vía directa por medio de actividad de adenil-ciclasas. El receptor D2 lleva la inhibición de la vía indirecta y está presente en las células del estriado que inervan al GPe. La dopamina promueve la actividad de la vía directa sobre la indirecta, y el equilibrio entre ambas se ve alterado en la enfermedad de Parkinson (Fazl & Fleisher, 2018; Magrinelli et al., 2016).

El circuito basal también controla otras funciones más allá de la motora; sus principales vías están subdivididas entre función motora, oculomotora, asociativa y límbica. Por ende, influye sobre el aprendizaje, planeación, función ejecutiva y emoción (Magrinelli et al., 2016).

Figura 1: Vista simplificada de la anatomía funcional de los ganglios basales.



Clave: Panel A: vía directa. Panel B: vía indirecta. Panel C: alteración del balance entre ambas vías en la EP. En **azul** se muestran las vías excitatorias glutaminérgicas y en **rojo** las vías inhibitorias GABAérgicas. En **verde** se muestra la vía dopaminérgica.

CMA: área motora cingulada; **D1 y D2:** receptores dopaminérgicos D1 y D2 respectivamente; **GPe y GPI:** globo pálido externo e interno respectivamente; **MC:** corteza motora primaria; **PMC:** corteza premotora; **SMA:** área motora suplementaria; **SNc y SNr:** sustancia nigra pars

compacta y reticularis respectivamente; **STN**: núcleos subtalámicos; **VA/VL**: núcleos talámicos ventral anterior y ventrolateral respectivamente.

Fuente: Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation, Magrinelli et al. 2016.

2.1.4 Histopatología de la EP

La histopatología de la EP demuestra una pérdida celular marcada en la sustancia nigra del mesencéfalo, así como en el núcleo basal de Meynert y en el núcleo motor dorsal del nervio vago. También se ha notado la despigmentación de la sustancia nigra y del locus cerúleo. Las inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas (cuerpos de Lewy) se encuentran presentes en todas estas regiones, pero se desconoce cuál es su papel en el origen de la enfermedad (Hayes, 2019).

La presencia de cuerpos de Lewy va de la mano con la neurodegeneración característica de la EP. La hipótesis de Braak nos sugiere que primero se dan cambios estructurales en áreas periféricas del sistema nervioso central (médula oblongada, núcleo motor dorsal del nervio vago y bulbo olfatorio) antes de avanzar hacia otras regiones cerebrales, incluyendo al locus cerúleo y la sustancia nigra compacta en mesencéfalo. Esta distribución regional de la enfermedad explica la aparición de síntomas autonómicos previo a los síntomas motores (Simon et al., 2020). No será hasta después, con la subsecuente invasión de prosencéfalo, amígdala y estructuras del lóbulo temporal, que observaremos la aparición de síntomas no motores y neuropsiquiátricos (Magrinelli et al., 2016).

En esta hipótesis se especula que hay un transporte “priónico” de las moléculas de alfa-sinucleína entre neuronas de regiones susceptibles por vía trans-sináptica. En las últimas etapas de la enfermedad, los cuerpos de Lewy se difunden hacia las regiones corticales, generando algún grado de déficit cognitivo (Jankovic & Tan, 2020; Kalia & Lang, 2015). Estos mecanismos de transporte podrían verse aumentados con un déficit en el sistema de autofagia lisosomal, como se puede observar en algunas mutaciones típicas de la enfermedad (Simon et al., 2020).

Esta hipótesis se debate al estar basada en estudios histopatológicos post mortem y no en estudios longitudinales con pacientes vivos. La progresión descrita en ella no siempre se correlaciona con la clínica, debido a la heterogeneidad de la enfermedad (Magrinelli et al., 2016).

2.1.5 Fisiopatología

El principal modulador de los ganglios basales es la dopamina, por lo que su depleción involucra una disfunción del sistema extrapiramidal (Martínez-Fernández. et al., 2016). El deterioro del sistema dopaminérgico es el principal factor asociado a la aparición de los síntomas del parkinsonismo y de la EP, debido a que se genera un predominio de la vía indirecta sobre la directa (Magrinelli et al., 2016). La vía indirecta permite una inhibición excesiva de los sistemas motores talamocorticales y del tallo, interfiriendo con la velocidad normal de los movimientos. Esto genera bradicinesia, hipocinesia y rigidez, los síntomas motores cardinales.

El efecto contrario se puede observar con una estimulación excesiva de la vía directa, que puede generarse como efecto adverso de la levodopa, en el cual los movimientos no pueden ser

filtrados por el circuito basal debido a que su función inhibitoria se ve comprometida. Esto genera discinesia, que son movimientos involuntarios anormales (Magrinelli et al., 2016).

Los efectos de la disfunción dopaminérgica sobre la función motora se han demostrado en otras condiciones clínicas que inducen a un estado similar al del Parkinson. Por ejemplo, algunos pacientes que utilizaron drogas con efectos citotóxicos sobre la sustancia nigra demostraron sintomatología extrapiramidal (Jankovic & Tan, 2020). Estos síntomas también pueden surgir como un efecto adverso de algunos fármacos que bloquean a los receptores D2 de forma temporal y reversible, como los neurolépticos de primera generación y procinéticos gastrointestinales, lo cual genera un predominio de la vía indirecta sobre la directa (Hayes, 2019).

En síntesis, las mutaciones genéticas (monogénica o polimorfismos singulares) y/o los factores etiológicos ambientales funcionan como gatillo para disparar el acúmulo de alfa-sinucleínas mal plegadas en las neuronas, por medio de mecanismos de limpieza celular deficientes o la mayor expresión de las proteínas. En consonancia con la hipótesis Braak, se piensa que los estímulos ambientales como los pesticidas o los patógenos comunes ganan acceso al sistema nervioso central a través del bulbo olfatorio y las neuronas viscerales del tracto gastrointestinal.

Este acúmulo genera la neurodegeneración en diferentes lugares del encéfalo, lo que a su vez genera neuroinflamación. Sin embargo, se conoce que la neuroinflamación no solo es una respuesta a esta neurodegeneración, si no que también puede contribuir a la agregación de las alfa-sinucleínas (Simon et al., 2020). Esta degeneración neuronal lleva consecuentemente a la aparición de los síntomas motores y no motores, dependiendo de la etapa de la enfermedad en la que nos encontremos.

2.1.6 Etiología y genética

A pesar de que la EP se describe como una enfermedad idiopática (Beitz, 2014), se sabe que en algunos casos la genética juega un papel preponderante. Son recalables los casos de pacientes que debutan con la enfermedad antes de los 40 años, ya que representan el 5% del total. Múltiples genes se han asociado a variantes monogénicas familiares de la EP a lo largo de las últimas dos décadas de investigación. Estos genes se asocian a patrones de herencia dominante o recesiva. Hasta un 5-10% de los pacientes sufren de una variante monogénica con alta penetrancia (Lill, 2016).

El primer gen identificado en una forma familiar de EP fue el SNCA en el brazo largo del cromosoma 4. Las mutaciones puntuales que suceden en el mismo aumentan el riesgo de la formación de fibrillas u oligómeros de alfa-sinucleína. Las triplicaciones del gen aumentan el riesgo de las formas tempranas y más agresivas de la enfermedad (Delamarre & Meissner, 2017; Lill, 2016). Este gen y otros como el LRRK2 o el VPS35 presentan un patrón hereditario autosómico dominante.

Entre los genes recesivos encontramos el Parkin, el cual resulta ser el más frecuente y se asocia mucho con la presentación temprana de síntomas psiquiátricos y distonía. Otros genes recesivos son el PINK1 y el DJ1, entre otros. Estos genes se relacionan a la fagocitosis de mitocondrias disfuncionales, por lo que su mutación lleva al acúmulo de las mismas (Simon et al., 2020).

La enfermedad de depósito lisosomal más frecuente es la enfermedad de Gaucher, causada por una mutación en el gen de herencia recesiva GBA de los glucocerebrósidos. También existe una asociación entre la mutación de este gen con la aparición de EP, relacionado con una reducción en la degradación de la alfa-sinucleína (Delamarre & Meissner, 2017).

El conocimiento de estas variantes y su búsqueda en la clínica son de suma importancia para el manejo de estos pacientes por múltiples razones. Además de establecer un diagnóstico en casos atípicos de la enfermedad, como puede suceder en pacientes que la desarrollan de forma temprana, los estudios genéticos nos pueden ayudar a buscar patrones de herencia en la familia y prevenir o tratar la enfermedad en individuos que todavía son asintomáticos. También fomentan el desarrollo de terapias más específicas, con tratamientos dirigidos a genes particulares (Bloem et al., 2021).

La teoría de riesgo genético conocida como “variante común, enfermedad común” nos propone un mecanismo no mendeliano de aumento de riesgo para la aparición de enfermedades como la EP. Múltiples genes mutados confieren un pequeño riesgo para la aparición de la EP. El riesgo que confieren es muy superior cuando se presentan en conjunto a que cuando se presenta de forma aislada. (Delamarre & Meissner, 2017).

Esta teoría justifica la importancia de los polimorfismos de un solo nucleótido, que son pequeñas variantes presentada por algunos genes reguladores de funciones celulares importantes en las neuronas. Estos polimorfismos no tienen la misma penetrancia que las mutaciones monogénicas antes descritas, pero si que se asocian con un riesgo mayor de padecer la enfermedad. En particular, se describe que los polimorfismos del gen SNCA se pueden asociar con un aumento en la expresión de alfa-sinucleína por desregulación de vías de transcripción. En general, el riesgo de estas variantes es modesto, aunque las más raras pueden demostrar efectos mucho mayores (Delamarre & Meissner, 2017; Lill, 2016).

Se han descrito más de 70 locis que afectan el riesgo de padecer EP, muchos de los cuales son cercanos a genes relacionados con el sistema de autofagia lisosomal y la inmunidad, funciones

que juegan un rol importante en el desecho de las alfa-sinucleínas mal plegadas (Simon et al., 2020). El mal plegamiento de las moléculas de alfa-sinucleína, así como la disfunción mitocondrial y el deterioro de eliminación de proteínas son eventos que pueden explicar la destrucción de la sustancia nigra. La neuroinflamación y el estrés oxidativo también están muy relacionados (Jankovic & Tan, 2020).

En general, muchos de los casos de EP presentan más de una mutación que afecta el correcto funcionamiento celular. Algunas cascadas de señalización molecular se ven afectadas por estas mutaciones, dañando la comunicación intracelular y la producción y homeostasis de proteínas. Esto puede llevar a aberraciones en las estructuras sinápticas de las células, afectando la función de estas neuronas (Kalia & Lang, 2015; Martínez-Fernández. et al., 2016; Tysnes & Storstein, 2017).

2.1.7 Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad es la edad (Jankovic & Tan, 2020). La incidencia de la enfermedad aumenta de 5 a 10 veces desde la sexta hasta la novena década de vida, al igual que la prevalencia (Simon et al., 2020). Los antecedentes familiares también son importantes: tener un familiar de primer grado con EP confiere un riesgo doble o triple de padecer la enfermedad (Tysnes & Storstein, 2017).

La exposición a pesticidas es uno de los factores de riesgo ambientales más importantes. Vivir en zonas rurales, beber agua de pozo y trabajar en agricultura confieren un riesgo mayor de padecer la enfermedad (Beitz, 2014; Kalia & Lang, 2015; Simon et al., 2020). Existe también una asociación entre la presencia de polimorfismos en la proteína MDR1, relacionada con la depuración de xenobióticos y drogas, con la aparición de la EP en individuos expuestos a

pesticidas (Delamarre & Meissner, 2017). Algunos factores de riesgo presentan sinergia entre sí. La exposición a Paraquat y los antecedentes de lesión craneoencefálica por ejemplo, aumentan el riesgo cuando se presentan en conjunto.

Dentro de los factores protectores encontramos el consumo de tabaco, alcohol y café. Se ha demostrado una asociación protectora con el uso de AINES y bloqueadores de canales de calcio (Delamarre & Meissner, 2017; Kalia & Lang, 2015; Tolosa et al., 2021). Los niveles altos de urato pueden proteger a las neuronas dopaminérgicas contra la degeneración por actividad de vías antioxidantes, y se ha demostrado un efecto protector que es independiente de la relación con el fumado y otras variables metabólicas (Ascherio & Schwarzschild, 2016).

El uso de cigarrillos parece ser el factor protector más relevante, incluso más que el uso de algunos fármacos como ibuprofeno o el ejercicio (Jankovic & Tan, 2020). Recientemente se ha descrito que ciertas condiciones inflamatorias periféricas como las colitis inflamatorias pueden representar un factor de riesgo para la aparición de EP. Este riesgo se reduce significativamente con la implementación de terapias anti inflamatorias modificadoras de la enfermedad (Pajares et al., 2020).

2.1.8 Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la EP se clasifican en motores y no motores. Los síntomas motores cardinales de la enfermedad son la bradicinesia, el tremor en reposo, la inestabilidad postural y la rigidez y están asociados directamente con la degeneración dopaminérgica de los ganglios basales. Sin embargo, se ha descrito que otros síntomas motores se asocian a otras vías neuronales y no exclusivamente a la dopaminérgica (Magrinelli et al., 2016).

La bradicinesia se define como el enlentecimiento de los movimientos y la simplificación de actos motores complejos. Los movimientos espontáneos se reducen y se asocia a otras manifestaciones motoras atípicas como la hiponimia o la disminución de la tasa de parpadeo (Hayes, 2019).

El temblor en la EP inicia de forma unilateral y se presenta en reposo. Es de menor frecuencia que el temblor esencial, el cual es un temblor de intención. El temblor de la EP se suprime con el movimiento y para muchos pacientes es el único síntoma de la enfermedad (Hayes, 2019).

Otros síntomas cardinales son los cambios en la marcha y la inestabilidad postural, los cuales son más característicos de una enfermedad avanzada (Kalia & Lang, 2015). La zancada se acorta significativamente, los movimientos de brazos pueden desaparecer del todo y el paciente no puede girar en pivote, por lo que tiene que girar en bloque usando múltiples pasos pequeños. Aparece la marcha festinante, la cual consiste en una propulsión del tronco previa al movimiento de las piernas, alterando el balance y resultando muchas veces en caídas (Hayes, 2019).

Existen otras manifestaciones motoras adicionales a los síntomas cardinales, tales como la hiponimia (expresiones faciales “enmascaradas”), disminución de la tasa de parpadeo, visión borrosa o doble, distonía (contracciones involuntarias musculares), postura encorvada, cifosis, escoliosis, marcha arrastrando los pies, “congelamiento” o inhabilidad total para moverse y alteraciones del habla (Beitz, 2014). Se puede presentar la sialorrea en etapas avanzadas por la afectación del mecanismo de deglución. En la escritura podemos observar micrografía (Hayes, 2019).

Entre los síntomas no motores contamos con disautonomía, síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad y demencia), alteraciones sensoriales y alteraciones en el patrón de sueño (Beitz, 2014).

La depresión y ansiedad se presentan en el 35% de los pacientes con EP, variando su presentación en relación con el sexo. La apatía puede presentarse independientemente de la depresión y es más común con el declive cognitivo. La prevalencia de demencia es del 30 al 40% en los pacientes con Parkinson. Otras manifestaciones neuropsiquiátricas pueden ser las alucinaciones y la ideación paranoide, que se asocian al inicio de la medicación con agonistas dopaminérgicos. Las alucinaciones visuales son prevalentes en hasta 40% de los pacientes tratados con levodopa (Beitz, 2014; Hayes, 2019).

La disautonomía puede presentarse muchos años antes de los síntomas motores, en cuyo caso la constipación es el principal exponente (Beitz, 2014; Hayes, 2019). Otras de sus manifestaciones son náuseas, vaciado gástrico lento, malestar gástrico, disfunción sexual, hipotensión ortostática y frecuencia o urgencia urinaria. La anosmia se presenta en el 90% de los casos y también puede preceder a los síntomas motores por muchos años (Hayes, 2019).

2.1.9 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y se basa en la presencia de los síntomas motores cardinales previamente descritos. Se deben descartar causas alternativas de parkinsonismo tales como la atrofia multisistémica, la degeneración corticobasal o la parálisis supranuclear progresiva. Existen criterios diagnósticos provenientes de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, los cuales presentan una sensibilidad del 90% y se utilizan normalmente en un contexto investigativo. El Gold standard diagnóstico es el estudio histopatológico, que logra

descartar otras condiciones y demuestra la pérdida de la sustancia nigra con acúmulo de cuerpos de Lewy en sus neuronas restantes (Kalia & Lang, 2015).

Las autopsias han demostrado que hasta un 20% de los pacientes diagnosticados en vida con EP en realidad padecían de otros síndromes parkinsonianos u otros diagnósticos alternativos. Estos síndromes responden muy mal al tratamiento de reemplazo dopaminérgico y usualmente presentan banderas rojas en su clínica (Reich & Savitt, 2019).

2.1.10 Tratamiento farmacológico

Múltiples fármacos se han ensayado en poblaciones con EP, abarcando desde inhibidores de mono amino-oxidasa, antivirales como la amantadina, neuromoduladores como el litio o relajantes musculares como el baclofeno, hasta incluso la marihuana, entre otras moléculas inusuales (Elsworth, 2020). Desde un principio se evidenció la potencia de la Levodopa en el manejo de los síntomas motores, por lo que estas otras moléculas se implementaron con la intención de reducir los síntomas no motores y mitigar efectos adversos de las drogas anti parkinsonianas.

El manejo actual de la EP implica el uso de Levodopa o Carvidopa, que reemplazan directamente la dopamina. Estos fármacos son de especial utilidad en etapas tempranas de la enfermedad, cuando los síntomas son predominantemente dopaminérgicos (los síntomas motores cardinales) así como en pacientes que todavía no han presentado complicaciones a largo plazo de los síntomas motores. Sin embargo, no es una terapia viable al largo plazo debido a las complicaciones motoras que esta puede generar (Magrinelli et al., 2016).

Otros fármacos aprobados por la FDA para el manejo de los síntomas motores son los agonistas de dopamina, los inhibidores de mono amino-oxidasa, inhibidores de COMT, anticolinérgicos y la Amantadina, utilizada en pacientes con influenza estacional. Se ha demostrado que la combinación de Selegilina con Levodopa genera mejores resultados que la monoterapia en la etapa temprana de la enfermedad. (Church, 2021).

Los fármacos utilizados para el manejo de los síntomas no motores abarcan a las benzodiazepinas, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina, entre otros antidepresivos y ansiolíticos, así como fármacos específicos para la sialorrea o la constipación (Church, 2021).

Nuevos estudios indican que la disrupción en el coactivador de la transcripción PGC-1 alfa se asocia con la génesis de la EP. Algunos medicamentos podrían actuar sobre este regulador, activando su vía de forma indirecta por medio de PPAR γ . La pioglitazona es un hipoglicemiante que actúa por medio de la activación de esta vía, por lo que podría generar un efecto modificador de la enfermedad en estos pacientes (Elsworth, 2020)

2.1.11 Prevención

Se han investigado algunas medidas de prevención primaria y secundaria para al EP, descritas a continuación.

Prevención primaria

Los factores protectores conocidos de la EP son pocos y no justificables como intervenciones de prevención primaria. Entre ellos encontramos el fumado, el consumo de cafeína o las concentraciones altas de urato sérico, los cuales pueden aumentar el riesgo para otras

condiciones que se presentan en conjunto con la EP y que tienen mucho mayor riesgo, como las enfermedades cardiovasculares, el Alzheimer y el cáncer (Ascherio & Schwarzschild, 2016).

Dentro de las posibles intervenciones preventivas encontramos el ejercicio físico y una dieta balanceada y rica en flavonoides (Ascherio & Schwarzschild, 2016).

Prevención secundaria

Algunas estrategias de captación temprana de la enfermedad se encuentran bajo investigación, con el objetivo de diagnosticar a los pacientes incluso antes de la aparición de síntomas motores. Entre estos marcadores encontramos la medición de la capacidad olfatoria y el uso de polisomnografía para captar desórdenes del sueño REM. Las imágenes por PET y SPECT podrían demostrar una reducción de la sustancia nigra, pero resultan positivas únicamente ante la pérdida significativa de neuronas. Las imágenes por resonancia magnética y otros métodos no son de utilidad para la prevención. Los biomarcadores en suero, saliva y sangre también están bajo escrutinio, así como los estudios genéticos en pacientes con antecedentes familiares positivos (Kalia & Lang, 2015).

2.1.12 Tratamientos alternativos

La estimulación cerebral profunda puede ser una herramienta eficaz para el manejo de síntomas motores en la EP avanzada. A través de la inhibición selectiva de los núcleos subtalámicos y globo pálido interno se pueden tratar síntomas causados por un aumento de la actividad de la vía indirecta. Su uso se reserva para pacientes que tienen complicaciones a largo plazo de la terapia de reemplazo dopaminérgico (Church, 2021)

Otras medidas terapéuticas más avanzadas como la administración de vectores génicos por vía intranasal, la terapia con células madre y el trasplante de tejido fetal continúan en investigación (Church, 2021; Elsworth, 2020)

2.2 Factor neurotrófico derivado del cerebro

A continuación, se describe al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una molécula perteneciente al grupo de las neurotrofinas. Se analiza la importancia de estas moléculas en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, así como su papel en la neuroplasticidad y la señalización neuronal.

2.2.1 Definición

El BDNF es una neurotrofina. Este grupo de moléculas se ha estudiado por su papel en la regulación y promoción de la supervivencia y diferenciación de poblaciones neuronales específicas durante el desarrollo embrionario, pero también en la vida adulta. Las neurotrofinas son de suma importancia para el mantenimiento de todas las funciones neuronales en el cerebro adulto, implicadas en el mantenimiento de la memoria, la síntesis y liberación de neurotransmisores, la plasticidad neuronal, entre otros procesos (Camacho, 2019).

El BDNF es una de las neurotrofinas mejor estudiadas y caracterizadas en el sistema nervioso central. (Colucci-D'Amato et al., 2020) Las neurotrofinas están distribuidas ampliamente en todo el sistema nervioso central y periférico; las células presentan receptores específicos para cada una de ellas. El BDNF fue descrito por primera vez en 1982, mucho después de la descripción del factor de crecimiento neuronal (NGF), la primera neurotrofina descrita en 1953 (Camacho, 2019).

2.2.2 Síntesis del BDNF

Todos los exones del gen de BDNF son expresados en el cerebro, pero varían según la región. Primero se sintetiza un precursor conocido como pre-proBDNF que luego se escinde a proBDNF en el espacio intracelular. El proBDNF tiene un efecto neurodegenerativo y promueve la apoptosis, mientras que el BDNF maduro (BDNFm) es el que juega un rol vital en la neuroplasticidad (Lim et al., 2015). Por esta razón es que el balance proBDNF/BDNFm es de suma importancia en la regulación de múltiples procesos neuronales. La maduración de la molécula puede darse en la red de Golgi por medio de endoproteasas, aunque también se ha descrito en el ambiente extracelular por medio de metaloproteasas de matriz y plasma (Palasz et al., 2020).

Los polimorfismos génicos pueden alterar la expresión del BDNF en tejido cerebral y periférico. La sustitución de metionina por valina en la posición 66 (Val66Met) en la molécula de proBDNF causa una reducción en la distribución dendrítica y secreción de la molécula. Se ha asociado esta mutación al desarrollo de la enfermedad de Parkinson en poblaciones europeas, pero no en asiáticos (Palasz et al., 2020).

Las moléculas BDNFm y proBDNF se unen a receptores de superficie tipo tirosin-cinasa B (TrkB) y receptores p75 de neurotrofinas respectivamente. La activación del TrkB genera una cascada de señalización que eventualmente regula múltiples eventos neuronales, tales como el crecimiento dendrítico, la síntesis de citoesqueleto, la actividad anti apoptótica, la plasticidad sináptica y el desarrollo de nuevas sinapsis, en especial en el contexto del aprendizaje y procesamiento de memoria (Palasz et al., 2020). Por otro lado, la activación del receptor p75 por proBDNF genera una depresión a largo plazo de la respuesta sináptica en el hipocampo,

generando un efecto antagonista a la molécula madura. El proceso de escisión de la molécula constituye el principal regulador de su función (Lu et al., 2014).

2.2.3 Rol de las neurotrofinas en la neurogénesis y neuroplasticidad

Se acepta que la función principal del BDNF en el sistema nervioso central es la regulación sináptica, causando efectos estructurales y funcionales de mucha importancia. La molécula es capaz de inducir la potenciación a largo plazo (LTP) en la región sináptica, que se define como un aumento duradero entre la comunicación de dos neuronas a consecuencia de una estimulación eléctrica. Es un ajuste en la eficacia sináptica y sustenta el aprendizaje y la memoria (Córdoba Montoya et al., 2010; Lu et al., 2014).

También se ha descrito que el BDNF induce el aumento en la transmisión sináptica hipocampal a largo plazo a través de las sinapsis CA1, pero solo en aplicación aguda de la molécula. La aplicación crónica y lenta de la molécula no genera una activación tan marcada en los receptores TrkB. Esto podría tener influencia sobre la aplicación de la molécula a nivel terapéutico (Lu et al., 2014).

Las propiedades pleiotrópicas del BDNF incluyen el neurodesarrollo en niños y adultos, la regulación sináptica de transmisión y la plasticidad, que representa la capacidad del sistema nervioso para cambiar estructural o funcionalmente su configuración a partir de la respuesta a estímulos provenientes del mundo exterior e incluye una amplia gama de fenotipos, como el comportamiento (Morandín-Ahuerma, 2022). El aprendizaje no solo aumenta la expresión génica del BDNF, también aumenta la activación de la vía Trk-B en hipocampo. La sobreproducción de BDNF en relación a la actividad física se ha asociado al aumento de las transmisiones excitatorias y plasticidad en el giro dentado (Kowiański et al., 2018).

Una explicación para los efectos neuro protectores de la molécula es la relacionada con la eliminación de excitotoxicidad glutamérgica mediada por receptores NMDAR, los cuales inducen la señalización de muerte celular por medio de canales de calcio. Al reducir la activación de estos receptores, se previene la disfunción mitocondrial y apoptosis que se observa en patologías neurodegenerativas. Parte de este efecto tiene que ver con la expresión de genes que regulan la neuroprotección (Kowiański et al., 2018).

2.2.4 Papel terapéutico de las neurotrofinas en la enfermedad de Parkinson

Se ha demostrado que los niveles de BDNF cerebrales están reducidos en pacientes con diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo al Alzheimer y Parkinson; el grado de reducción se correlaciona con la severidad de la enfermedad. También se ha visto que la neurogénesis hipocampal en adultos, estimulada por el BDNF, puede contrarrestar los efectos de la enfermedad de Alzheimer (Colucci-D'Amato et al., 2020). La aplicación de las neurotrofinas como medida de prevención de la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Parkinson y Alzheimer ha surgido como una nueva posibilidad terapéutica, usualmente en etapas más tempranas o intermedias (Palasz et al., 2020).

Se ha intentado aplicar la molécula del BDNF exógena a estos pacientes por medio de inyección directa, aunque también se ha trabajado en terapia génica para aumentar la transducción endógena por medio de vectores virales. La administración de BDNF en modelos animales ha demostrado un aumento de los axones dopaminérgicos, plasticidad sináptica y niveles de dopamina, por lo que se buscan estos mismos resultados en humanos (Palasz et al., 2020).

Sin embargo, su administración exógena resulta problemática principalmente por su tiempo de vida media corto, mala biodisponibilidad y permeabilidad en la barrera hematoencefálica,

dificultando en gran medida su administración de forma parenteral u oral. La administración de su variante recombinante humana (r-metHuBDNF) por vía subcutánea en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica no demostró una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa. También se ha intentado su administración por vía intratecal, demostrando resultados positivos pero con muestras de tamaño limitado. En el caso de la EP, los estudios se han centrado primordialmente en la administración de factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), otra neurotrofina que puede tener un impacto positivo según algunos estudios (Palasz et al., 2020).

El GDNF ha demostrado ser una opción prometedora para los pacientes con EP. Sin embargo, los estudios que se enfocan en su administración intraestriada o sistémica han fallado en proveer metodologías robustas y reproducibles para ser aplicados en una gran cantidad de pacientes con la enfermedad. Otra posibilidad es la implantación de células productoras de GDNF en el cuerpo estriado, una estrategia que ha dado buenos resultados en modelos animales (d'Anglemont de Tassigny et al., 2015).

La terapia génica es otra alternativa para aumentar la expresión directa de la molécula dentro del SNC. Esto se realiza por medio de vectores que infectan a las células huésped, liberando el gen y promoviendo la biosíntesis de la nueva proteína. Esta terapia fue eficaz en modelos animales, sin embargo, para 2020 todavía no se había realizado ningún estudio clínico en humanos. Otras terapias génicas en estudio para EP son en relación a adenosina A2a antagonistas, GDNF, descarboxilasa de ácido glutámico y neurturina, entre otros (Palasz et al., 2020).

Existen estudios que demuestran que fármacos antidepresivos, incluyendo a la ketamina, inducen la señalización de los receptores TrkB mediados directamente por BDNF. La señalización puede variar dependiendo de la región implicada, por lo que se necesitan más estudios para valorar sus diferentes aplicaciones terapéuticas (Björkholm & Monteggia, 2016). Sin embargo, esto sigue siendo un punto importante para la prevención de múltiples enfermedades en las cuales las neurotrofinas juegan un rol protector, como es el caso especial de las neurodegenerativas, por lo que es necesario realizar más ensayos clínicos y valorar su eficacia.

Otras sustancias también se han asociado con un aumento endógeno del BDNF en modelos animales, tales como el Licopeno, un carotenoide de hidrocarburo alifático. En este caso, revierte el efecto de la enzima D-galactosa sobre la expresión génica de la molécula, aunque esto también se asocia a la reducción en la neuroinflamación y a otros factores benéficos para la salud cerebral (D. Chen et al., 2019).

2.2.5 Estimulación del BDNF endógeno por medio del estilo de vida

Existen múltiples estímulos que pueden aumentar la actividad de las neurotrofinas en diferentes regiones cerebrales. Algunos de estos son el ejercicio, balance hormonal e intervenciones nutricionales como el ayuno intermitente, las dietas bajas en calorías y carbohidratos, así como el consumo selectivo de nutrientes, medidas que pueden ser tomadas en cuenta para la prevención de enfermedades neurodegenerativas (Colucci-D'Amato et al., 2020).

Múltiples estudios han demostrado que la actividad física regular y de largo plazo previene la ocurrencia de patologías neurodegenerativas en adultos mayores, un fenómeno que podría explicarse por el aumento de la actividad de las neurotrofinas. Los ejercicios aeróbicos

“agudos”, pero no de fuerza, aumentaron el BDNF basal periférico de forma transitoria, siendo mayor luego de 40 minutos de ejercicio vigoroso a 80% de la reserva cardiaca. Los estudios que evalúan el aumento central de BDNF son limitados y de resultados contradictorios (Palasz et al., 2020)

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La investigación tiene un enfoque cualitativo, ya que no se realizará un análisis numérico de los datos recopilados. Busca relacionar teóricamente múltiples variables sin uso de mediciones directas. Está basada en otras investigaciones realizadas en el pasado.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación es de tipo analítica descriptiva, debido a que busca demostrar la correlación entre dos variables por medio de un análisis de la literatura existente.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

3.3.1 Población

Se toman en cuenta los artículos recopilados en la población estudiada.

3.3.2 Muestra

La muestra es no probabilística. Se incluyen estudios que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, se enumeran los criterios de inclusión y exclusión (tabla 1).

Tabla 1.*Criterios de inclusión y exclusión para la investigación*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Artículos disponibles en las bases de datos de BVS, PubMed, Frontiers, ScienceDirect, SciELO, Nature y Google Scholar. - Artículos publicados entre los años 2013 y 2023. - Estudios redactados en inglés o español. - Investigaciones en seres humanos de cualquier edad y zona geográfica. - Estudios realizados en pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson. - Estudios sobre la efectividad terapéutica del BDNF, análogos de neurotrofinas o agonistas de receptores de neurotrofinas específicos. - Artículos científicos originales, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, ensayos aleatorizados cruzados, ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, reportes de casos y serie de casos, estudios de cohorte, estudios transversales, ensayos no controlados, estudios pre-post test y estudios de casos y controles. - Acceso completo al texto del artículo de forma gratuita. 	<ul style="list-style-type: none"> - Artículos duplicados en diferentes bases de datos. - Estudios que reportan resultados sin hacer distinción entre los participantes con Parkinson y otros individuos. - Estudios sobre la efectividad preventiva, pronóstica o terapéutica de otras moléculas que no son parte de la familia de las neurotrofinas, análogos de neurotrofinas o agonistas de receptores de neurotrofinas específicos. - Artículos de revisión sistemática, divulgación científica, revisión narrativa, bibliográfica o de literatura, metaanálisis, tesis, libros, guías de práctica clínica, cartas científicas, protocolo de ensayo clínico y carta a la editorial. - Estudios de calidad “Baja” según la herramienta FLC 3.0.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Esta investigación no pretende comparar moléculas pertenecientes a la familia de las neurotrofinas con otras moléculas que puedan ejercer un rol similar en la prevención o manejo

de la enfermedad de Parkinson. Se incluirán únicamente a las diferentes moléculas pertenecientes a la familia, con un énfasis en la prevención secundaria (su uso como pruebas de tamizaje y su estimulación endógena), prevención primaria (monitoreo serológico) y el tratamiento directo de la enfermedad de Parkinson.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizará una búsqueda bibliográfica sistemática basada en la metodología PRISMA exclusivamente en las bases de datos mencionadas en los criterios de inclusión. Se buscarán resultados en inglés y en español y se revisarán todos los artículos publicados entre las fechas de 2013 y 2023.

Se utilizarán los siguientes términos de búsqueda:

Tabla 2.
Términos de búsqueda

ESPAÑOL	INGLES
- Parkinson	- Parkinson's disease
- BDNF	- BDNF
- GDNF	- GDNF
- Neurotrofina	- Neurotrophines
- Tamizaje	- Screening
- Prevención	- Prevention
- Tratamiento	- Treatment

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Los artículos resultantes del proceso de selección anterior serán organizados en una base de datos en el programa informático Excel, para su posterior lectura y análisis.

Las primeras hojas de la base de datos estarán organizadas según los diferentes buscadores científicos utilizados. Cada página contendrá una tabla de organización para las búsquedas respectivas. Se aplicaran filtros automáticos y se extraerán los registros totales a examinar.

La primera búsqueda consiste en utilizar las palabras clave seleccionadas con límites específicos adecuados a los criterios de exclusión. A esto se le añadirá el filtrado automático de cada base de datos, organizando los estudios por año de publicación, especie, tipo de estudio, idioma y acceso al texto completo. Esto constituye el primer paso de filtrado.

El segundo filtrado consiste en evaluar los artículos extraídos del anterior subtotal, analizando los títulos de cada registro. Para ser incluidos a revisión, los títulos deben de contener palabras claves en el título o estar acorde a los objetivos de la investigación.

El tercer filtrado se llevará a cabo en una página denominada “Todos”, la cual contendrá una tabla para calificar a los artículos seleccionados para examinar. El puntaje se otorgará en base a los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, resultando aprobados con un puntaje igual o superior a 8 y rechazados con un puntaje inferior a 8. Los artículos aprobados serán la base para la revisión sistemática. Posterior a este paso, se analizará la calidad de cada investigación con la herramienta FLC 3.0, catalogándolas en calidad alta, media o baja. Solo serán aceptadas las investigaciones que cumplan con un estándar de calidad media o alta. También se especificará la metodología de cada investigación.

Los artículos seleccionados tras este filtrado pasarán a la cuarta etapa en una página denominada “Extracción”. Aquí se apuntará el link o DOI, título completo, autores, año, población total estudiada y perfil sociodemográfico (incluyendo edad promedio de cada cohorte, sexo y lugar

de origen). Los estudios serán ordenados por variable, según el objetivo específico al cual respondan.

Dentro de la primera variable denominada “Correlación clínica” se especificarán los siguientes datos para cada investigación: Intervención realizada, cohortes con su número de muestra, medición de neurotrofinas, estadiaje clínico según la escala de Hoehn y Yahr, síntomas motores según escala de la Movement Disorder Society, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III), escalas de depresión, escalas de estado cognitivo, escalas de calidad del sueño, dosis equivalente de Levo dopa, curso de enfermedad en años o meses y otros datos de relevancia.

En la segunda variable denominada “Prevención secundaria” se especificarán los siguientes datos para cada investigación: Intervención realizada, cohortes con su número de muestra, medición de neurotrofinas previo y posterior a intervención, diferencia y significancia entre mediciones de neurotrofinas, estadiaje clínico según la escala de Hoehn y Yahr, síntomas motores según escala de la Movement Disorder Society, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III), escalas de depresión, escalas de estado cognitivo, escalas de calidad del sueño, dosis equivalente de Levo dopa, curso de enfermedad en años o meses y otros datos de relevancia.

En la tercera variable denominada “Eficacia terapéutica” se especificarán los siguientes datos para cada investigación: Intervención realizada, cohortes con su número de muestra, neurotrofina administrada, estadiaje clínico según la escala de Hoehn y Yahr, reducción de

síntomas motores según escala de la Movement Disorder Society, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III) posterior a la intervención, escalas de depresión, escalas de estado cognitivo, reducción sintomática no motora según escala de Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS), dosis equivalente de Levo dopa y tolerabilidad y seguridad.

El proceso de filtrado será documentado en un flujograma que demuestre el número de artículos tomados a consideración en cada paso de filtrado, culminando en el número de artículos incluidos para su análisis en la investigación.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación es de tipo no experimental de corte transversal.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

En la tabla 3 se detallan las variables a estudiar en esta investigación, divididas por objetivos específicos.

Tabla 3.*Operacionalización de las variables*

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Instrumento
1. Caracterizar el perfil sociodemográfico de los participantes de las investigaciones seleccionadas.	Perfil sociodemográfico	Conjunto de rasgos peculiares que caracterizan a alguien o algo (RAE). En este caso, de las características sociales y demográficas del grupo estudiado.	Artículos recopilados.	Edad Sexo Ubicación geográfica	Años promedio de cada cohorte Número de participantes masculinos y femeninos País de procedencia	Base de datos en Excel para realizar filtrado de datos recopilados.
2. Evaluar el impacto de intervenciones preventivas que promuevan la producción endógena de neurotrofinas en	Prevención secundaria	Identificación y el tratamiento de personas que ya han desarrollado una enfermedad, con el objetivo de prevenir la progresión de la	Artículos recopilados.	Medición de neurotrofinas previo y posterior a la intervención Reducción sintomática motora	Diferencia entre mediciones y significancia Cambio en la escala de UPDRS	Base de datos en Excel para realizar filtrado de datos recopilados.

la enfermedad de Parkinson.	enfermedad, las complicaciones o la muerte.	(Harrison & Larry, et al., 2019)	Reducción de síntomas depresivos	III con su significancia	Cambio en las escalas de depresión con su significancia	
3. Analizar la eficacia de terapias farmacológicas basadas en neurotrofinas para el manejo de la enfermedad de Parkinson.	Eficacia terapéutica	Capacidad de un tratamiento para lograr el efecto deseado, en términos de curación, alivio de síntomas, prevención de complicaciones o prolongación de la vida. (Harrison & Larry, et al., 2019)	Artículos recopilados.	Seguridad y tolerabilidad	Efectos secundarios y reacciones adversas al tratamiento	Base de datos en Excel para realizar filtrado de datos recopilados.
				Efectividad terapéutica para síntomas motores	Reducción sintomática motora en la escala UPDRS III con su significancia	

				Efectividad terapéutica para síntomas no motores	Reducción sintomática no motora en la escala NMSS con su significancia	
4. Demostrar la correlación existente entre los niveles de neurotrofinas séricas y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson	Correlación clínica	Relación entre los hallazgos clínicos y los hallazgos patológicos de una enfermedad (Harrison & Larry, et al., 2019)	Artículos recopilados.	Medición de neurotrofinas Estadía de la enfermedad Síntomas motores	Medición sérica de neurotrofinas, diferencia entre cohortes y significancia Asociación entre niveles de neurotrofinas y escala de Hoehn y Yahr Asociación entre niveles de neurotrofinas y escala UPDRS III	Base de datos en Excel para realizar filtrado de datos recopilados.

Depresión	Asociación entre niveles de neurotrofinas y escalas para depresión clínica
Calidad del sueño	Asociación entre niveles de neurotrofinas y escalas para calidad del sueño
Estado cognitivo	Asociación entre niveles de neurotrofinas y escalas para estado cognitivo

Fuente: Elaboración propia, 2023. Abreviaturas: MDS-UPDRS-III: escala de la Movement Disorder Society, Unified Parkinson's Disease Rating Scale. NMSS: Escala de Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease. RAE: Real Academia Española.

3.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Esta revisión sistemática se ha realizado en base a la metodología PRISMA recientemente actualizada (Page et al., 2021). La elección del tema y su identificación como revisión sistemática, así como la formulación de objetivos general, específicos y una justificación, fueron el primer paso para la presentación del tema. Estos corresponden a los ítems 1, 3 y 4 respectivamente. Una vez aprobado el tema, se continuó con el desarrollo de la metodología de la investigación, postulando criterios de electividad para los artículos (5, 8), fuentes de búsqueda (6), estrategia de búsqueda (7) así como la determinación de las variables a investigar (8), a como ha sido demostrado en este capítulo.

Se redactó un capítulo de marco teórico para brindar el contexto teórico-conceptual pertinente para llevar a cabo la investigación. Culminadas las bases metodológicas y teóricas de la investigación, se inició la búsqueda y filtrado de artículos, lo cual se describe en el siguiente apartado.

3.7.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda en las bases de datos y las primeras tres etapas de filtrado se realizaron entre el dos y tres de octubre de 2023. En la figura 2 se demuestra el flujograma que resume todo el proceso de búsqueda (ítem 16a).

En las siguientes tablas se detallan las estrategias de búsqueda utilizadas para cada una de las bases de datos incluidas en esta revisión.

Tabla 4*Estrategia de búsqueda en la base de datos BVS (Biblioteca Virtual en Salud)*

Fecha de búsqueda	Lunes 2/10/23			
Ecuación de búsqueda con palabras clave	(Parkinson's disease) AND (Treatment) AND (BDNF)	(Parkinson's disease) AND (Prevention) AND (BDNF)	(Parkinson's disease) AND (GDNF)	(Parkinson's disease) AND (Screening) AND (BDNF)
Límites:	AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) AND NOT (Rats) AND NOT (Mice)	AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) AND NOT (Rats) AND NOT (Mice)	AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) AND NOT (Rats) AND NOT (Mice)	AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) AND NOT (Rats) AND NOT (Mice)
Filtro #1:	Acceso: texto completo Años: 2013-2023 Idiomas: Español e ingles	Acceso: texto completo Años: 2013-2023 Idiomas: Español e ingles	Acceso: texto completo Años: 2013-2023 Idiomas: Español e ingles	Acceso: texto completo Años: 2013-2023 Idiomas: Español e ingles

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 5

Estrategia de búsqueda en la base de datos PubMed - National Institutes of Health (NIH)

Fecha de búsqueda	Lunes 2/10/23																			
Ecuación de búsqueda con palabras clave	(((((((Parkinson's disease) AND (Treatment)) AND (BDNF))	AND	(((((((Parkinson's disease) AND (GDNF))	AND	(((((((Parkinson's disease) AND (Neurotrophines)) AND (Treatment))	AND	(((((((Brain-derived neurotrophic factor) AND (Parkinson's disease)) AND (Clinical trial))													
Límites:	NOT (review))	NOT (Meta analysis))	NOT (Study protocol))	NOT (Rats))	NOT (Mice)	NOT (review))	NOT (Meta analysis))	NOT (Study protocol))	NOT (Rats))	NOT (Mice)	NOT (review))	NOT (Meta analysis))	NOT (Study protocol))	NOT (Rats))	NOT (Mice)	NOT (Review))	NOT (meta analysis))	NOT (rats))	NOT (mice)	
Filtro #1:	2013-2023	Free full text	Clinical trial	Randomized Controlled Trial	Humans	2013-2023	Free full text	Clinical trial	Randomized Controlled Trial	Humans	2013-2023	Free full text	Clinical trial	Randomized Controlled Trial	Humans	2013-2023	Free full text	Clinical trial	Randomized Controlled Trial	Humans

Fuente: elaboración propia, 2023.

Tabla 6*Estrategia de búsqueda en la base de datos SciELO*

Fecha de búsqueda	Lunes 2/10/23		
Ecuación de búsqueda con palabras clave	(Parkinson's disease) AND (BDNF) AND (Treatment)	AND	(Parkinson's disease) AND (GDNF)
Límites:	AND NOT (Review) AND NOT (meta analysis) AND NOT (rats) AND NOT (mice) AND NOT (study protocol)	AND NOT	(Review) AND NOT (meta analysis) AND NOT (rats) AND NOT (mice) AND NOT (study protocol)
Filtro #1:	N/A		N/A

Fuente: elaboración propia, 2023.

Tabla 7*Estrategia de búsqueda en la base de datos ScienceDirect*

Fecha de búsqueda	Lunes 2/10/23			
Ecuación de búsqueda con palabras clave	Parkinson's disease AND BDNF		Parkinson's disease AND GDNF	
Límites:	NOT review	NOT mice	NOT rats	NOT review
	NOT study protocol	NOT meta analysis		NOT study protocol
				NOT meta analysis
Filtro #1:	2013-2023	Research articles	2013-2023	Research articles
		Other		Other
	Open acces and Open archive		Open acces and Open archive	

Fuente: elaboración propia, 2023.

Tabla 8*Estrategia de búsqueda en la base de datos Google Scholar*

Fecha de búsqueda	Martes 3/10/23			
Ecuación de búsqueda con palabras clave	"BDNF" + "Parkinson's disease"	"GDNF" + "Parkinson's disease"	"Neurotrophins" + "Parkinson's disease"	"BDNF" + "Parkinson's disease" + "Prevention"
Límites:	+ "Clinical trial" - "mice" - "rats" - "review" - "meta-analysis"	+ "Clinical trial" - "mice" - "rats" - "review" - "meta-analysis"	+ "Clinical trial" - "mice" - "rats" - "review" - "meta-analysis"	+ "Clinical trial" - "mice" - "rats" - "review" - "meta-analysis"
Filtro #1:	2013-2023	2013-2023	2013-2023	2013-2023

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 9*Estrategia de búsqueda en la base de datos Nature*

Fecha de búsqueda	Martes 3/10/23					
Ecuación de búsqueda con palabras clave	Parkinson's disease AND BDNF		Parkinson's disease AND GDNF		Parkinson's disease AND Neurotrophins	
Límites:	AND Clinical trial		AND Clinical trial		AND Clinical trial	
Filtro #1:	Tipo: Research	Research highlights	Tipo: Research	Research highlights	Tipo: Research	Research highlights
	Años: 2013-2023.		Años: 2013-2023.		Años: 2013-2023.	

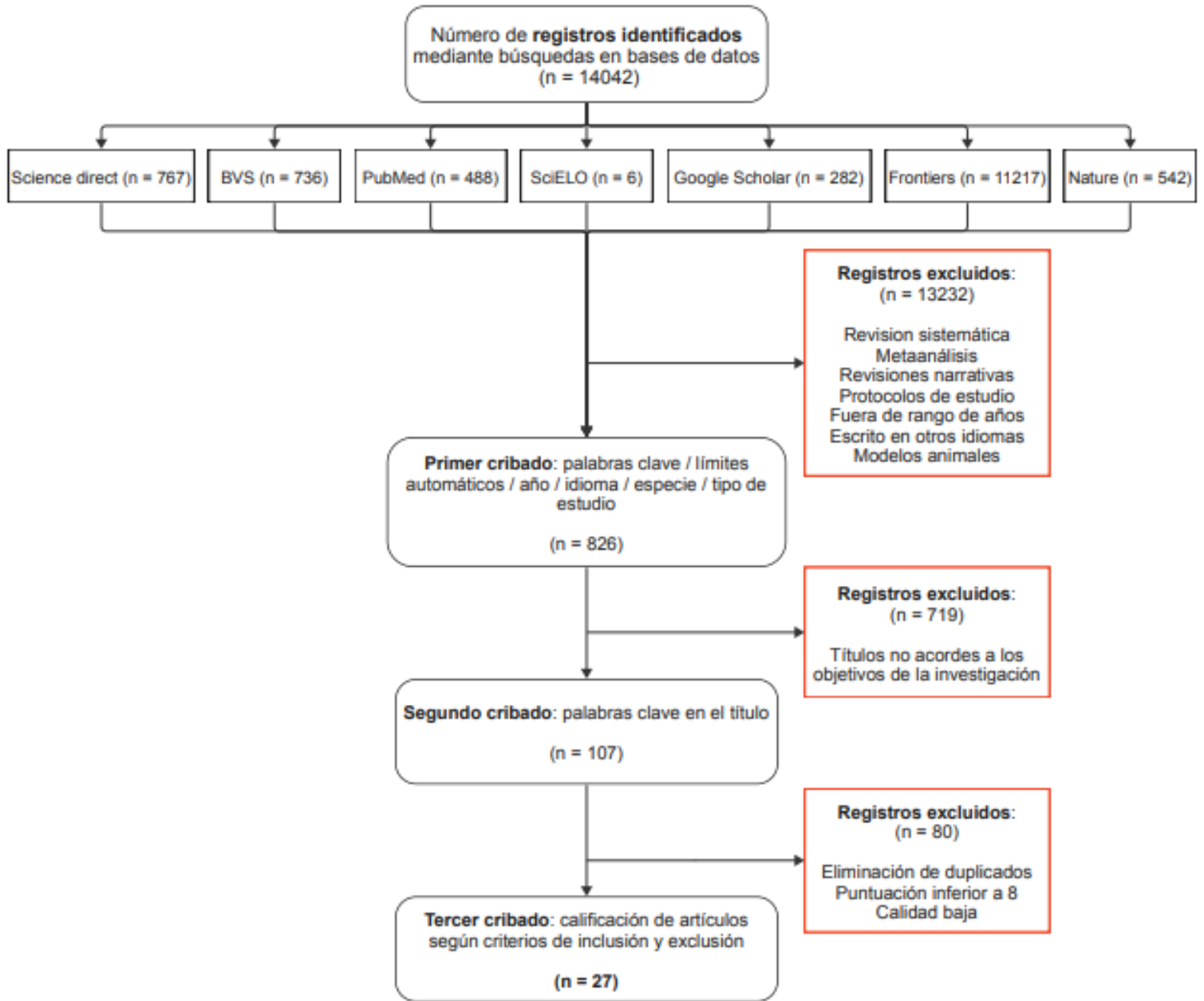
Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 10*Estrategia de búsqueda en la base de datos Frontiers*

Fecha de búsqueda	Martes 3/10/23			
Ecuación de búsqueda con palabras clave	(Parkinson's disease) (BDNF)	AND	(Parkinson's disease) (GDNF)	AND
Límites:	N/A		N/A	
Filtro #1:	Tipo: Clinical trial		Tipo: Clinical trial	

Fuente: elaboración propia, 2023.

Figura 2: Flujograma según metodología PRISMA sobre la búsqueda y selección de artículos.



Fuente: elaboración propia, 2023.

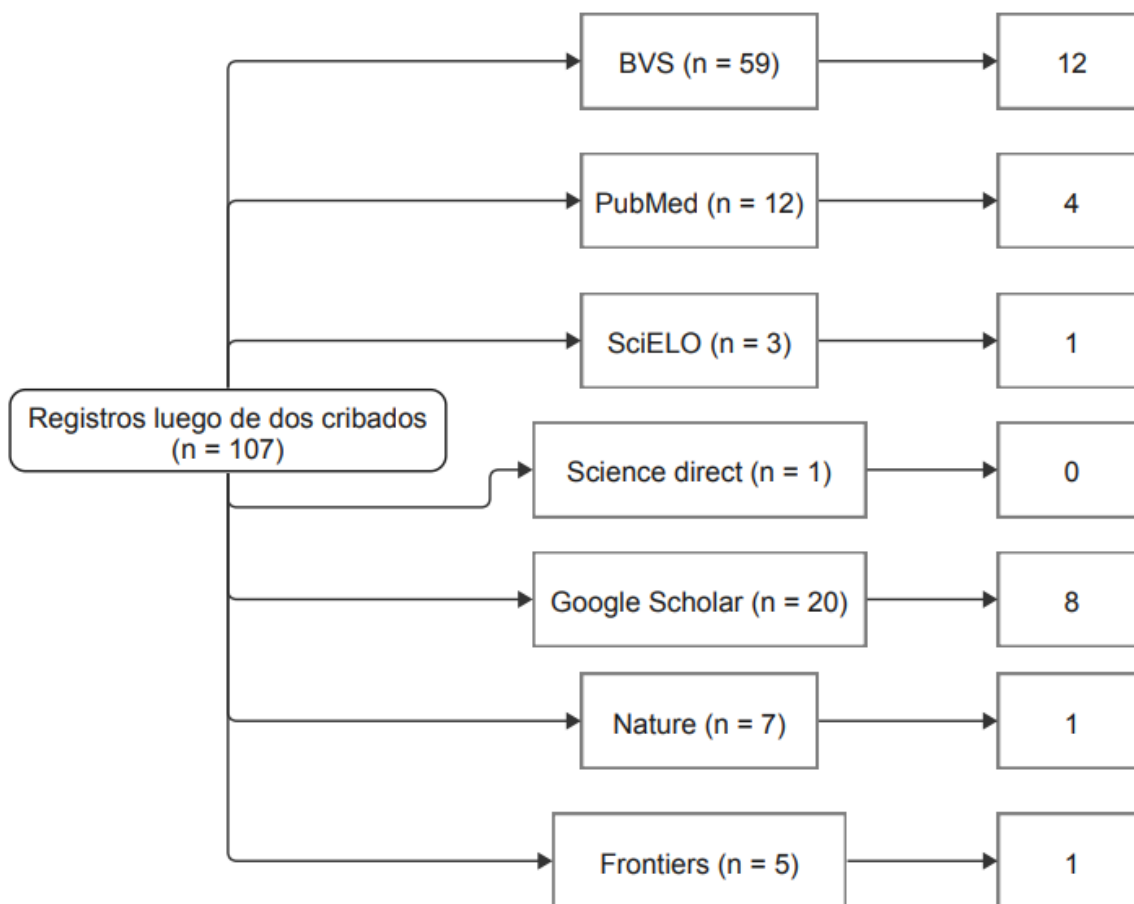
3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

En el anexo 5 se detalla la tabla “Todos” en la cual se realizó el tercer filtrado. Se analizaron los 111 artículos que resultaron de los primeros dos cribados y de la búsqueda manual, por medio de un cuestionario de 8 puntos que refleja los criterios de inclusión y de exclusión. Una vez aprobados estos artículos, se corrobora el grado de calidad de estos y se describe su metodología. En la misma tabla se analizan las razones para la exclusión de los 80 artículos descartados, incluyendo el número de artículos duplicados. El total de artículos seleccionados luego de tres cribados fue de 27.

En la figura 3 se especifican el número de resultados para cada base de datos luego de los dos primeros cribados, seguido del número de artículos que fueron seleccionados en cada una para la revisión final.

Figura 3.

Total de registros extraídos de cada buscador luego de dos cribados y número de estudios elegidos para la revisión final



Fuente: elaboración propia, 2023.

3.9 ANÁLISIS DE LOS DATOS

El proceso de análisis de datos consiste en la lectura detallada de las 27 investigaciones seleccionadas por los tres cribados. En el anexo 6 se demuestra la tabla "Extracción" en la cual se detallaron todos los datos pertinentes a cada estudio, ordenados según las variables previamente operacionalizadas.

Se destaca el título de las investigaciones, seguido de un URL o dirección DOI en la cual se pueden encontrar. Se enlistan a los autores, año de publicación y población total. Seguidamente se analiza la primera variable, que corresponde al perfil sociodemográfico, con sus dimensiones respectivas. Luego de esto se establece una columna titulada “Variables”, debajo de la cual se presentan en orden descendente las siguientes tres variables de estudio: correlación clínica, prevención secundaria y eficacia terapéutica respectivamente. Los artículos se ordenan según la variable a la cual responden, siendo la primera variable la que contiene a la mayor parte de investigaciones, seguida por las otras dos en orden descendente.

CAPÍTULO IV. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

En la siguiente sección se demuestran los resultados de las investigaciones incluidas en la revisión sistemática. Los estudios se clasifican en función de su relevancia para los objetivos específicos previamente planteados. Tras una revisión exhaustiva, se incluyeron 27 investigaciones realizadas en poblaciones con enfermedad de Parkinson. Muchas de estas investigaciones fueron diseñadas con el objetivo principal de demostrar el impacto de las neurotrofinas en el proceso de enfermedad, o bien demostrar su posible rol terapéutico para esta enfermedad. Sin embargo, otros estudios incluyeron las mediciones de neurotrofinas como variables secundarias y no como su objetivo principal.

4.1.1 Generalidades sobre los estudios seleccionados

Todos los estudios seleccionados fueron publicados entre el 2013 y el 2023 y pueden encontrarse en la base de datos de Pubmed. Los estudios fueron realizados en los siguientes países: China (9), Reino Unido (4), Brasil (4), Estados Unidos (2), Polonia (3), Italia (1), Suecia (1), Alemania (1), Turquía (1) y Jordania (1).

Los estudios fueron catalogados por su grado de evidencia como media (6) o alta (21), según la herramienta FLC 3.0 en el sitio web lecturacritica.com, descartando la inclusión de investigaciones de baja calidad. Los diseños de los estudios incluidos fueron: casos y controles (CC: 14), ensayo clínico aleatorizado (ECA: 6), Estudios quasi-experimentales (EQE: 6) y análisis retrospectivo a ciegas (ARC: 1).

La totalidad de la muestra seleccionada fue de 2738, incluyendo un total de 1157 pacientes con Parkinson. Las características demográficas de la población se describen en la tabla 11.

Tabla 11.*Perfil sociodemográfico y características clínicas de la población seleccionada.*

Características	
Población total (n)	2738
Población con Parkinson (n)	1157
Edad promedio de la población total	63.69 ± 9.94 años
Masculinos (n)	1389 (50.7%)
Femeninas (n)	1349 (49.3 %)
Estadiaje promedio ¹	2.29

Fuente: Elaboración propia, 2023.**1.** Según escala de Hoehn y Yahr.

4.1.2 Estudios incluidos en la investigación

Las investigaciones incluidas en la revisión responden a una de las tres variables estudiadas, por lo que se clasificarán según la variable que representen. Todas las investigaciones incluidas fueron publicadas en inglés.

En la tabla 12 se resume la información general de las investigaciones que valoran la correlación clínica entre la EP y los niveles séricos de neurotrofinas, así como las mediciones realizadas en los grupos estudiados. Dentro de estas investigaciones, un 62.5% midieron los valores de BDNF en suero y otro 37.5% los de GDNF. Ambos resultados se presentan en pg/dl. También se demuestra la diferencia entre cohortes y su significancia estadística.

En la tabla 13 se valora la diferencia y significancia estadística del estadiaje y síntomas motores entre las cohortes estudiadas en cada investigación. También se especifican los casos en donde se relacionan los niveles de BDNF con estas dos variables.

En la tabla 14 se valora la relación entre los niveles séricos de neurotrofinas y las escalas de depresión y de calidad del sueño aplicadas a los participantes.

En la tabla 15 se resumen los hallazgos en cuanto al estado cognitivo de los pacientes estudiados en todas las investigaciones, incluyendo aquellas que valoraron intervenciones preventivas y terapéuticas.

Tabla 12.*Características de las investigaciones que valoran correlación clínica entre neurotrofinas y EP*

#	Referencia	Título	Intervención	Cohortes	Neurotrofinas	Diferencia
1	(Huang et al., 2018)	Serum concentration and clinical significance of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease or essential tremor	Medición de BDNF en diferentes grupos (PD vs tremor vs control)	Grupo PD: 60 Tremor esencial: 60 Control saludable: 60	1924.83 ± 331.24 8000.84 ± 389.83 8644.65 ± 382.08 *BDNF	F = 4.201, P = 0.008
2	(Tang et al., 2023)	Distinct serum GDNF coupling with brain structural and functional changes underlies cognitive status in Parkinson's disease	Medición de GDNF en población con PD, agrupados en bajo o alto nivel. Correlación cognitiva y radiológica.	PD GDNF alto: 19 PD GDNF bajo: 19 Control saludable: 25	517.36 (140.72) 395.50 (78.77) 175.86 (69.12) *GDNF	P = 0.000 0.002, 0.000, 0.000 (comparación entre los 3 grupos)
3	(Tong et al., 2023)	Serum glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) a potential biomarker of executive function in Parkinson's disease	Evaluación de GDNF, variables neuropsicológicas y cognitivas en diferentes grupos de PD con cognición alterada vs control sano.	PD con deterioro cognitivo leve: 44 PD con demencia: 20 PD con cognición normal: 20 Control saludable: 45	439.87 ± 139.59 424.73 ± 101.96 532.13 ± 138.30 572.96 ± 210.55 *GDNF	P = 0.899 MCI y demencia PD y control: 2.706, P = 0.008
4	(L. Wang et al., 2023)	Low Levels of Adenosine and GDNF Are Potential Risk Factors for Parkinson's Disease with Sleep Disorders	Correlación entre patrón de sueño y GDNF / NTs en pacientes con PD	PD sin disturbios del sueño: 36 PD con disturbios del sueño: 51 Control saludable: 49	392.81 ± 85.08 287.55 ± 85.92 453.56 ± 141.26	P < 0.001

					*GDNF	
5	(G. Chen et al., 2022)	Lower GDNF Serum Level Is a Possible Risk Factor for Constipation in Patients With Parkinson Disease: A Case–Control Study	Medición de GDNF en pacientes con PD y diferentes estadios de constipación	PD sin constipación: 49 PD constipación prodrómica: 48 PD constipación clínica: 31	528.44 pg/ml 360.72 pg/ml 331.36 pg/ml *GDNF	P = 0.000, 38.734
6	(Shi et al., 2021)	Possible role of glial cell line-derived neurotrophic factor for predicting cognitive impairment in Parkinson’s disease: a case-control study	Análisis de valores de GDNF séricos en relación al estado cognitivo de diferentes pacientes con PD.	PD cognición normal: 26 PD cognición alterada: 27 Control saludable: 26	679.43±175.58 444.15±96.11 494.80±188.92 *GDNF	P < 0.001, 16.101
7	(Huang et al., 2019)	Peripheral BDNF/TrkB protein expression is decreased in Parkinson’s disease but not in Essential tremor	Expresión de BDNF en linfocitos séricos periféricos de PD y comparación con pacientes con tremor esencial y control saludable.	Grupo PD: 28 Grupo tremor esencial: 28 Grupo saludable: 28	0.2 0.5 0.5 *BDNF expresado en linfocitos periféricos.	F = 15.128, P < 0.001 (reducción en PD VS ET)
8	(Costa et al., 2019)	Levels of cortisol and neurotrophic factor brain-derived in Parkinson’s disease	Medición de BDNF sérico y cortisol salival en PD vs control saludable.	Grupo PD: 18 Grupo saludable: 17	215.7 340.1 *BDNF	P = 0.51
9	(Rocha et al., 2018)	Circulating levels of neurotrophic factors are unchanged in patients with Parkinson’s disease	Mediciones múltiples de neurotrofinas en PD vs control	Grupo PD: 40 Control saludable: 25	4878.22 ± 2786.02 4810.83 ± 3269.54 *BDNF	P = 0.69

10	(Khalil et al., 2016)	Relationship of circulatory BDNF with cognitive deficits in people with Parkinson's disease	Medición de BDNF en pacientes con PD y correlación con estado cognitivo	Grupo PD: 29 Control saludable: 30	12.5 ± 5.5 24.2 ± 3.00 *BDNF	R=0.016 P = 0.19
11	(Y. Wang et al., 2017)	Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's disease	Mediciones de BDNF en pacientes deprimidos con PD	Grupo PD deprimidos: 46 Grupo PD no deprimidos: 50 Control saludable: 102	4.96 ± 1.34 9.61 ± 1.66 11.90 ± 2.04 *BDNF	233.84, P = 0.00
12	(Ventriglia et al., 2013)	Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Different Neurological Diseases	Medición de BDNF en pacientes con diferentes condiciones neurodegenerativas.	Alzheimer: 266 Frontotemporal: 28 Demencia de Lewy: 40 Demencia vascular: 91 PD: 30 Control saludable: 169	33.16 ± 12.4 31.19 ± 9.68 31.71 ± 11.6 33.06 ± 12.4 46.13 ± 15.3 39.89 ± 9.48 *BDNF	Demencias vs control 17.41, P < 0.001 PD vs control P = 0.045
13	(Y. Wang et al., 2016)	Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease	Medición de BDNF en pacientes con PD vs control	Grupo PD: 97 Control saludable: 102	7.37 ± 2.77 11.90 ± 2.04 *BDNF	F = 174.1, P < 0.001 entre grupos.
14	(Siuda et al., 2017)	Cognitive impairment and BDNF serum levels	Medición de BDNF en pacientes con diferentes condiciones neurodegenerativas.	Alzheimer: 134 Amnesia leve MCI: 115 Control PD: 49 Control saludable: 80	4.8 ± 4.7 8.7 ± 6.1 9.2 ± 4.7 10.0 ± 4.0 *BDNF	P = 0.01 AD: P < 0.001 MCI vs PD: P > 0.05 Entre controles: P > 0.05

Fuente: Elaboración propia, 2023. **Abreviaturas:** PD: enfermedad de Parkinson. BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro. GDNF: factor neurotrófico derivado de la glía. NT: neurotrofinas. TrkB: receptor de tropomiosina relacionado a cinasa B.

Tabla 13.

Diferencia y significancia estadística del estadiaje, síntomas motores y curso de enfermedad entre las cohortes estudiadas en cada investigación

#	Referencia	Síntomas motores ¹	Estadiaje ²	Curso de enfermedad
1	(Huang et al., 2018)	R = 0.874, P = <0.001*	R = 0.907, P <0.001*	R = 0.879, P <0.001*
2	(Tang et al., 2023)	N/A	2.121, P = 0.034	55.074, P = 0.021
3	(Tong et al., 2023)	H = 21.852, P <0.001	H = 30.868, P = <0.001	H = 8.655, P = 0.013
4	(L. Wang et al., 2023)	2.547, P = 0.013	- 2.716, P=<0.001	-1.452, P = 0.146
5	(G. Chen et al., 2022)	8.307, P = 0.016	11.28, P = 0.004	χ^2 = 20.858, P = 0.000
6	(Shi et al., 2021)	N/A	P = 0.002	P = 0.019
7	(Huang et al., 2019)	R = 0.754, P < 0.001*	R= 0.757, P < 0.001*	R= 0.644, P < 0.001*
8	(Y. Wang et al., 2017)	N/A	-0.603, P = 0.548 P > 0.05*	-1.39, P = 0.167
9	(Ventriglia et al., 2013)	N/A	P = 0.45*	N/A
10	(Y. Wang et al., 2016)	N/A	P > 0.05*	P > 0.05*

Fuente: Elaboración propia, 2023.

1. Síntomas motores según escala de la Movement Disorder Society, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III).
2. Estadiaje según la escala de Hoehn y Yahr.

* Correlación con niveles de neurotrofina (BDNF o GDNF)

Tabla 14.

Relación de los niveles séricos de neurotrofinas con escalas de depresión y de calidad del sueño en pacientes con EP

#	Referencia	Depresión	Calidad del sueño ⁶
1	Tong S. et al. (2023)	$P = <0.001^1$	N/A
2	Wang L. et al (2023)	$P < 0.001^2$	-7.110, $P=<0.001$ OR 0.983
3	Chen G. et al (2021)	1.157, $P=0.561^2$	9.347, $P = 0.009$
4	Medeiros C. et al (2019)	$R = -0.44, P= 0.03$ (PD) ² $R = 0.46, P = 0.07$ (Control) ² $P \leq 0.01$	N/A
5	Pessoa N. et al (2018)	$P < 0.001^{4*}$	N/A
6	Wang Y. et al (2017)	288.77, $P = 0.000^5$	N/A
7	Siuda J. et al (2016)	$P = 0.5^{4*}$	N/A

Fuente: Elaboración propia, 2023.

1. Escala de depresión GDS-30
2. Escala de depresión de Hamilton
3. Escala de depresión GDS-15
4. Escala de depresión de Beck
5. Escala de depresión de Zung Selt
6. Todas las mediciones en la Escala del sueño de la enfermedad de Parkinson (PDSS).

* Correlación con niveles de neurotrofina (BDNF o GDNF)

Entre los estudios de esta categoría encontramos investigaciones observacionales de casos y controles, las cuales representan a la mayor parte de estudios disponibles sobre este tema. En general, estas investigaciones valoraron los niveles de neurotrofinas en pacientes con EP y los relacionaron con su estado cognitivo, emocional y físico.

Varios estudios intentan comparar a grupos de EP contra otras enfermedades, incluyendo demencias o tremor. En el caso de (Huang et al., 2019) se evidenció una reducción significativa del BDNF en pacientes con EP en relación a los pacientes con tremor esencial y controles saludables, en especial en los estadios I y II de Hoehn y Yahr. No existió una diferencia significativa entre tremor y control saludable. En general, a mayor estadiaje de la enfermedad, los niveles de BDNF fueron en aumento, alcanzando sus puntos más altos en estadios III y IV.

También es el caso de (Ventriglia et al., 2013), en donde se comparan a un grupo de EP con pacientes que padecían múltiples tipos de demencia. El grupo con niveles más altos de BDNF fue el de EP, el cual superó incluso al control saludable, mientras que los grupos con demencia obtuvieron niveles mucho más bajos de BDNF. Ambos hallazgos fueron significativos y se ajustan a los resultados de otras investigaciones que también valoran el estado cognitivo. En (Siuda et al., 2017) también se demuestra que el BDNF es superior en pacientes con EP en relación a los tipos de demencias estudiadas, pero la diferencia no es significativa.

El estudio de (Tong et al., 2023) correlacionó el grado de deterioro cognitivo de pacientes con EP con los niveles de GDNF séricos, demostrando que a mayor deterioro cognitivo, los niveles de la molécula fueron inferiores. En general los resultados son significativos, con la excepción de la comparación entre el grupo con demencia y deterioro cognitivo leve, el cual es insignificante.

En (Shi et al., 2021) se evidencia que los niveles de GDNF están significativamente más elevados en pacientes con cognición normal que en los controles saludables ($P < 0.001$) y en los pacientes con cognición alterada ($P < 0.001$).

En cuanto a los síntomas depresivos, el estudio de (Y. Wang et al., 2017) demuestra que los pacientes deprimidos con EP obtuvieron valores menores de BDNF que los no deprimidos. Los dos grupos con EP obtuvieron valores inferiores al control saludable. Todas estas diferencias fueron significativas.

En el caso de (L. Wang et al., 2023) el análisis buscó correlacionar los niveles de GDNF y adenosina con los disturbios del sueño en pacientes con EP. Se demostró una diferencia significativa entre los grupos estudiados, en donde los pacientes con disturbios del sueño tuvieron niveles más bajos que los pacientes sin disturbios. Además, ambos grupos con EP tuvieron niveles reducidos de GDNF en comparación con los controles saludables.

Cuatro de estas investigaciones comparan directamente grupos de EP con controles saludables. En (Costa et al., 2019) y (Rocha et al., 2018) las diferencias entre cohortes no fueron significativas, mientras que en (Khalil et al., 2016) y (Y. Wang et al., 2016) si lo fueron, demostrando una reducción marcada del BDNF en las cohortes con EP.

En la investigación de (Tang et al., 2023) se relacionó el nivel de GDNF sérico con imágenes cerebrales detectas por resonancia magnética y el estado cognitivo de los pacientes con EP. El estudio concluye que los pacientes con niveles bajos de GDNF presentan mayor grado de atrofia cortical en nueve áreas cerebrales, así como cambios en la conectividad, los cuales se podrían atribuir al declive cognitivo. Todos los cambios morfológicos fueron estadísticamente significativos.

Los síntomas motores se analizan según la escala de Movement Disorder Society, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III). Dentro de las investigaciones de esta categoría, siete describen los valores de UPDRS para la función motora, relacionándolos con las cohortes estudiadas o directamente con los niveles de neurotrofinas. En el caso de (Huang et al., 2018, 2019) se demuestra una relación positiva significativa entre niveles de neurotrofinas y síntomas motores.

El estadiaje se valora según la escala de Hoehn y Yahr, la cual tuvo una relación significativa con los niveles de BDNF en cuatro de las investigaciones seleccionadas. En los casos de (Huang et al., 2018, 2019; Ventriglia et al., 2013) se demostró una relación positiva entre el estadiaje y los niveles de BDNF. Por otro lado, solo dos investigaciones demostraron directamente una correlación positiva y significativa entre el curso de la enfermedad en meses o años con los niveles de neurotrofinas (Huang et al., 2018, 2019).

Tabla 15.

Relación de los niveles séricos de neurotrofinas con el estado cognitivo en todas las investigaciones seleccionadas

#	Referencia	Cohortes	Estado cognitivo
1	(Tang et al., 2023)	PD GDNF alto: 19 PD GDNF bajo: 19 Control saludable: 25	19.95 (4.552) 17.21 (3.750) 27.08 (1.152) P = 0.000¹
2	(Tong et al., 2023)	PD con deterioro cognitivo leve: 44 PD con demencia: 20 PD con cognición normal: 20 Control saludable: 45	28.5 (27–29) 27 (27–28) 22 (20–23) 29 (28–29.5) P <0.001²
3	(L. Wang et al., 2023)	PD sin disturbios del sueño: 36 PD con disturbios del sueño: 51 Control saludable: 49	21.08 ± 4.32 20.04 ± 4.97 26.18 ± 2.71 31.021, <0.001¹
4	(G. Chen et al., 2022)	PD sin constipación: 49 PD constipación prodrómica: 48 PD constipación clínica: 31	17.33 ± 6.56 17.42 ± 5.78 13.10 ± 6.37 F = 5.535, P = 0.005¹
5	(Shi et al., 2021)	PD cognición normal: 26 PD cognición alterada: 27 Control saludable: 26	26.5(1) 10(8) 27(2.25) R = 0.579, P <0.001¹
6	(Rocha et al., 2018)	Grupo PD: 40 Control saludable: 25	24.00 ± 3.99 (25) 27.00 ± 3.57 (29) P = 0.001²
7	(Khalil et al., 2016)	Grupo PD: 29 Control saludable: 30	18 ± 5 24 ± 4.9 R = 0.44, P = 0.012¹
8	(Ventriclia et al., 2013)	Alzheimer: 266 Frontotemporal: 28 Demencia de Lewy: 40 Demencia vascular: 91 PD: 30 Control saludable: 169	13.6 ± 8.0 16.1 ± 6.6 15.9 ± 7.4 14.8 ± 8.0 25.4 ± 2.0 >27 P > 0.20 ² (en demencias)

9	(Y. Wang et al., 2016)	Grupo PD: 97 Control saludable: 102	71.65 ± 13.28 79.82 ± 15.68 17.045, P = 0.000³
10	(Siuda et al., 2017)	Alzheimer: 134 Amnesia leve MCI: 115 Control PD: 49 Control saludable: 80	16.1 ± 6.4 26.5 ± 2.4 27.2 ± 2.4 28.8 ± 1.4 P < 0.001²
11	(Ferrusola-Pastrana et al., 2023)	Grupo PD MMEX: 30 Grupo PD no activo: 16 Control saludable: 18	29.8 (27.9–31.6)* 28.6 (27.2–30.0) 30.2 (28.9–31.5) P < 0.05⁴ en grupo señalado, luego de 3 intervenciones
12	(Belchior et al., 2017)	Grupo PD control farmacológico: 12 Grupo PD intervención con caminadora: 12	25.8 ± 2.8 26.4 ± 12.8 P = 0.3 ²
13	(Stuckenschneider et al., 2021)	Grupo PD: 8 Control saludable: 13	25.6 26.3 P = 0.32 ¹
14	(Freidle et al., 2022)	Hibalance= 48 Control con PD= 47	26.1 ¹ 25.4 ¹
15	(Harro et al., 2022)	Indeterminado: 2 Tremor dominante: 3 Inest. Postural y de marcha: 7	26.9 ¹
16	(Sajatovic et al., 2017)	Pacientes EXCEED: 15 Pacientes SGE: 15	22.6 ¹ 23.2 ¹

Fuente: Elaboración propia, 2023. **Abreviaciones:** PD: enfermedad de parkinson.

1. Moca
2. MMSE
3. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)
4. Minimental para Parkinson

*En negrillas los resultados estadísticamente significativos.

Como se puede observar en la tabla anterior, 16 de las 27 investigaciones incluidas en la revisión miden el estado cognitivo de los pacientes. En algunos casos se utilizan para diferenciar a las cohortes y en otros casos se miden como un objetivo secundario.

En (Tang et al., 2023) los pacientes con EP y niveles inferiores de GDNF demostraron resultados inferiores en el estado cognitivo. Ambas cohortes con EP evidenciaron niveles más bajos que la del control saludable. La investigación de (L. Wang et al., 2023) demuestra un nivel cognitivo inferior en pacientes con disturbios del sueño, mientras que (G. Chen et al., 2022) demuestra niveles cognitivos más bajos en pacientes que padecen de constipación clínica. En general, los pacientes con EP demuestran una reducción de su estado cognitivo en comparación con los controles saludables, un patrón que también se evidencia en los estudios de (Ferrusola-Pastrana et al., 2023; Khalil et al., 2016; Rocha et al., 2018; Stuckenschneider et al., 2021; Ventriglia et al., 2013; Y. Wang et al., 2016).

Al comparar los niveles de BDNF con el estado cognitivo, la investigación de (Ventriglia et al., 2013) no demuestra una correlación significativa entre los diferentes tipos de demencia y los niveles de BDNF. Sin embargo, no se realizó este mismo análisis en el grupo de pacientes con EP. En una investigación que realizó intervenciones de ejercicio se pudo evidenciar un cambio en el estado cognitivo de los pacientes con EP antes y después de la intervención. En (Ferrusola-Pastrana et al., 2023) se observó un aumento de 1.6 puntos en promedio en el grupo de MMEX, entre la primera y última medición con significancia estadística. Las otras investigaciones que valoraron ejercicio no reportaron cambios.

En la tabla 16 se resume la información general de las investigaciones que valoran el efecto de intervenciones preventivas en los niveles de neurotrofinas producidas de forma endógena, así como las mediciones realizadas en los grupos estudiados. En este caso, se expone la diferencia entre los niveles séricos de neurotrofinas posterior a la última intervención realizada. Los resultados se describen en forma de aumento o reducción neta, porcentaje de cambio o como un coeficiente de correlación.

En la tabla 17 se resume la información general de las investigaciones que valoran la intervención terapéutica directa con neurotrofinas en pacientes con EP.

Tabla 16.

Características de las investigaciones que valoran producción endógena de neurotrofinas en pacientes con EP.

#	Referencia	Título	Intervención	Cohortes	Medición post intervención
1	(Ferrusola-Pastrana et al., 2023)	The therapeutic effects of multimodal exercise for people with Parkinson's: A longitudinal community-based study	Programa de ejercicio multimodal en pacientes con Parkinson vs control	Grupo PD MMEX: 30 Grupo PD no activo: 16 Control saludable: 18	+ 7.654 , P = 0.002 en grupo MMEX *BDNF
2	(Soke et al., 2021)	Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF- α , and IL-1 β levels in people with Parkinson's disease: A randomized controlled study	Entrenamiento orientado a tareas (TOT) y aeróbico (AT).	Ejercicio PD: 15 Control PD: 14	+ 25.16, P = 0.307 - 12.80, P = 0.594 *BDNF
3	(Belchior et al., 2017)	Treadmill in Parkinson's: influence on gait, balance, BDNF and Reduced Glutathione	Intervención con caminadora por 12 semanas.	Grupo PD control farmacológico: 12 Grupo PD intervención con caminadora: 12	0.2, P = 0.5 0.8, P = 0.001 *Relación de liberación de glutatión y BDNF
4	(Stuckenschneider et al., 2021)	Disease-inclusive exercise classes improve physical fitness and reduce depressive symptoms in individuals with and without Parkinson's disease-A feasibility study.	Intervención de ejercicio multimodal de 8 semanas en sesiones grupales	Grupo PD: 8 Control saludable: 13	F<0.000; P = 0.985 *BDNF
5	(Pondé et al., 2019)	Chronic responses of physical and imagery training on parkinson's disease	Entrenamiento aeróbico de 1hr asociado a un entrenamiento por	Cohorte única sin grupo de control	+128.08%, P > 0.05 *BDNF

			imágenes dos veces por semana		
6	(Zoladz et al., 2014)	Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in parkinson's disease patients	Entrenamiento físico de intervalos a intensidad moderada: tres sesiones de 1hr semanales por 8 semanas	Cohorte única sin grupo de control	+ 34%, P = 0.03 *BDNF
7	(Freidle et al., 2022)	Behavioural and neuroplastic effects of a double-blind randomised controlled balance exercise trial in people with Parkinson's disease	Intervención de balance (Hibalance) por 10 semanas.	Hibalance= 48 Control con PD= 47	+106.8, P = 0.94 *BDNF
8	(Harro et al., 2022)	Effects of nordic walking exercise on gait, motor/non-motor symptoms, and serum brain-derived neurotrophic factor in individuals with Parkinson's disease	Caminata nórdica en un periodo de 6 semanas	Indeterminado: 2 Tremor dominante: 3 Inest. Postural y de marcha: 7	+ 12.2, p =0.002 *BDNF A 3 meses.
9	(Marusiak et al., 2015)	Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor	Entrenamiento de intervalos ciclorergométrico por 8 semanas con 3 sesiones semanales de 1h	Pacientes PD: 11 Control saludable: 11	+ 34%, P = 0.035 - 2%, P = 0.809 *BDNF
10	(Sajatovic et al., 2017)	A randomized trial of individual versus group format exercise and self-management in individuals	Terapia física EXCEED (enhanced exercise therapy for PD) vs	Pacientes EXCEED: 15 Pacientes SGE: 15	+ 63.2, P= 0.001 a 12 semanas y + 11.7, P=

with Parkinson's disease and comorbid depression

programa de ejercicio y autoeficacia autoguiado (SGE) por 6 meses

0.043 a 24 semanas. Las muestras fueron combinadas.
*BDNF

Fuente: Elaboración propia, 2023. **Abreviaturas:** PD: enfermedad de Parkinson. BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro. GDNF: factor neurotrófico derivado de la glía. IGF-1: factor de insulínico tipo 1. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. TNF-a: factor de crecimiento tumoral alfa. IL-1B: interleucina 1 beta. *En negrillas los resultados estadísticamente significativos.

Entre las investigaciones que buscan aumentar los niveles endógenos de neurotrofinas encontramos múltiples intervenciones con diferentes modalidades de entrenamiento físico, que varían entre entrenamientos de alta o mediana intensidad, entrenamientos orientados a tareas, caminata, entrenamiento cicloergométrico y programas de ejercicio específicos para pacientes con Parkinson como lo son el programa multimodal para pacientes con Parkinson o la terapia física EXCEED. Todas las investigaciones valoraron los niveles de BDNF en suero.

En el estudio de (Ferrusola-Pastrana et al., 2023) el grupo con EP demostró un aumento significativo del BDNF, mientras que los otros grupos demostraron una reducción en sus valores séricos. El análisis estadístico por ANCOVA demostró que luego de tres mediciones, los pacientes con PD tuvieron niveles significativamente superiores de BDNF sérico que los pacientes del grupo control, y todas las mediciones clínicas mejoraron en este grupo de pacientes.

En (Soke et al., 2021) el grupo con EP mejoró los resultados de BDNF, mientras que el control con EP no activo los redujo no de forma significativa.

El estudio de (Belchior et al., 2017) es diferente debido a que no demuestra un aumento significativo de BDNF luego de la intervención con caminadora. Sin embargo, se realiza un análisis para relacionar la liberación de glutatión (un antioxidante neuro protector) con los niveles de BDNF séricos, demostrando una relación estadísticamente significativa en ambos grupos, pero superior en el grupo de intervención. Estos resultados apuntan a que se necesitan al menos 7 días consecutivos de entrenamiento para aumentar la liberación de BDNF y que el ejercicio en caminadora aumenta la neuroprotección, evidenciado por la relación significativa entre BDNF y glutatión. A pesar de que el sumario del componente físico no demostró una diferencia significativa entre grupos ($P=0.3$) se logró evidenciar una mejoría en el balance

estático en el grupo de intervención, así como en el sumario de componente mental, que obtuvo mejorías significativas ($P=0.04$).

En el estudio de (Stuckenschneider et al., 2021) hay una tendencia al aumento de los factores de crecimiento luego de 8 semanas de entrenamiento, pero la diferencia entre grupos no fue significativa. En (Pondé et al., 2019) la cohorte demuestra un aumento del BDNF posterior al entrenamiento que tampoco es significativo. Por otro lado, (Zoladz et al., 2014) demuestra un aumento significativo aplicando un entrenamiento de intensidad moderada a intervalos. En (Freidle et al., 2022) se demuestra de igual manera un aumento no significativo, en este caso por medio de un a intervención de balance.

El estudio de (Harro et al., 2022) logra evidenciar un aumento significativo de BDNF a 3 meses de iniciada la intervención con caminatas. En este caso, 9 de los 12 pacientes con PD tuvieron una reducción significativa de los síntomas motores y no motores. En (Marusiak et al., 2015) también es evidente un aumento significativo del BDNF en pacientes con PD que se someten al entrenamiento, a diferencia del control saludable, el cual no demuestra un aumento significativo.

Por último, en (Sajatovic et al., 2017) los resultados de las dos cohortes fueron combinadas. Ambos grupos estaban conformados por pacientes con EP, solo diferenciándose por el tipo de intervención realizada. El aumento de BDNF fue superior luego de 12 semanas, aunque en ambos puntos de control se demostró significancia.

Tabla 17.

Características de las investigaciones sobre intervenciones terapéuticas directas con neurotrofinas en pacientes con EP.

#	Referencia	Título	Intervención	Cohortes	Síntomas motores ¹	No motores ²
1	(A. Whone et al., 2019)	Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease	Administración intraputamenal de GDNF por 40 semanas	PD intervención: 21 PD placebo: 20	-17.3 ± 17.6% -11.8 ± 15.8% Diferencia: -4.9% P = 0.41	-15.0 ± 21.2 -7.9 ± 21.2 Diferencia: -6.9, P = 0.29
2	(Lloyd et al., 2023)	Practically Defined Off-State Dyskinesia Following Repeated Intraputamenal Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Administration	Análisis retrospectivo de grabaciones en pacientes que recibieron GDNF por 40 semanas para aplicar un puntaje de discinesia en estado OFF de medicación.	PD ausencia de discinesia: 21 PD presencia de discinesia: 20	+ 27.7 + 28.93 OR: 1.01 P = 0.715	N/A N/A
3	(A. L. Whone et al., 2019)	Extended Treatment with Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease	Se continuó el estudio previamente realizado en estos mismos pacientes por 40 semanas más.	Intervención 80 semanas: 21 Placebos-intervención 40 semanas: 20	-26.7±20.7% -27.6±23.6% Diferencia: 0.4%, P = 0.96	N/A N/A

Fuente: Elaboración propia, 2023. **Abreviaturas:** PD: enfermedad de Parkinson. BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro. GDNF: factor neurotrófico derivado de la glía. AAV2: virus asociado a adeno tipo 2.

1. Reducción sintomática motora según escala de la Movement Disorder Society, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III).
2. Reducción sintomática no motora según escala de Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS)

Dentro de las investigaciones que evalúan la eficacia terapéutica de las neurotrofinas encontramos diferencias muy sutiles, pero siempre insignificantes entre los grupos de estudio. Se administran las neurotrofinas directamente a los ganglios basales por medio de sondas de administración o por terapia génica, por lo que no son intervenciones fáciles de llevar a cabo en un entorno hospitalario habitual.

Todas las investigaciones fueron realizadas bajo la metodología de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, confiriéndoles un alto nivel de evidencia. Las primeras dos investigaciones mencionadas en la tabla 17 estudian a las mismas cohortes de pacientes: en el estudio de (A. Whone et al., 2019) se evalúa la intervención por 40 semanas, en comparación con un grupo placebo. Los resultados demuestran una reducción de síntomas motores superior al placebo, pero no significativa. Los síntomas no motores demuestran una reducción insignificante superior en los pacientes que recibieron la intervención.

En (A. L. Whone et al., 2019) se extiende la terapia en los mismos pacientes por 40 semanas adicionales, y se le administra también a los pacientes que formaban parte del grupo placebo, conformando una cohorte de 80 semanas contra otra de 40 semanas. En este caso, la diferencia entre grupos es aún menor e igualmente insignificante.

Por último, el estudio de (Lloyd et al., 2023) realiza un análisis retrospectivo a ciegas en los mismos pacientes estudiados por Whone et al. El objetivo principal era analizar la presencia de discinesia coreiforme en estado OFF de la medicación, para intentar relacionar este signo con la terapia con neurotrofinas. Claramente la presentación de discinesia es un efecto adverso posiblemente asociado a la terapia, pero este podría brindar evidencia sobre los efectos que tiene el GDNF en la función dopaminérgica.

El análisis se realizó por medio de grabaciones de video tomadas a los pacientes durante las primeras dos investigaciones. Un 34% de los pacientes que participaron en la investigación realizada por Whone et al. presentaron discinesia al finalizar las 80 semanas de terapia, y cada infusión de GDNF aumenta la probabilidad de desarrollar este efecto. Los investigadores concluyen que la intervención con GDNF podría influir en alargar los efectos de L-dopa en el estado ON, en vez de reflejar una restauración del sistema dopaminérgico como tal, pero también puede significar que el GDNF permite la recuperación de la expresión endógena de dopamina, incluso en pacientes con EP avanzada.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 Perfil sociodemográfico

Se observa que la población promedio de las investigaciones seleccionadas se encuentra en el rango de edad típico de la EP. La distribución por sexos es equitativa, con una leve preponderancia de pacientes masculinos sobre femeninos. El estadiaje promedio se encuentra más cercano a una enfermedad moderada bilateral, con sintomatología leve y sin trastornos posturales (que corresponde al estadio 2 de Hoehn y Yahr), sin embargo, esto varía según el estudio, ya que en muchas investigaciones el promedio de estadiaje fue de 3.

El país con mayor número de investigaciones fue China, con once trabajos incluidos. Esto se ajusta a la epidemiología de la enfermedad de Parkinson, la cual tiene mayor prevalencia en países desarrollados y en especial en China.

5.2 Correlación clínica entre las neurotrofinas y la enfermedad de Parkinson

Nuestra investigación reafirma que existe una conexión entre los niveles de neurotrofinas y la enfermedad de Parkinson. Esta observación se acopla a las teorías ensayadas en modelos animales, en los cuales la alteración de las neurotrofinas circulantes y de sus receptores llevan inevitablemente a la neurodegeneración (Palasz et al., 2020). La evidencia existente apunta a que el BDNF ejerce un efecto trófico sobre neuronas dopaminérgicas y que estas previenen el daño neuronal estimulando su función (Arancio & Chao, 2007; Huang et al., 2018).

Es innegable que los niveles de BDNF y GDNF pueden encontrarse reducidos en pacientes con EP de forma significativa (Khalil et al., 2016; Y. Wang et al., 2016) pero también necesitamos evaluar el impacto que tiene el estadiaje de la enfermedad sobre los mismos, debido a que

algunas investigaciones apuntan a que en estadios mayores, las neurotrofinas tienden a aumentar (Huang et al., 2018, 2019; Ventriglia et al., 2013). La severidad de la enfermedad es un factor importante a tomar en cuenta, debido a que en casos seleccionados, los niveles de neurotrofinas se encuentran aumentados en la población con EP (Siuda et al., 2017; Ventriglia et al., 2013), lo cual representa el primer hallazgo contradictorio en esta investigación. En el caso de Siuda, et al. el grupo con PD obtuvo un puntaje de Hoehn y Yahr de 2.7 en promedio, mientras que en el estudio de Ventriglia et al. el estadiaje promedio fue aún mayor, con una calificación de 3.58. Por otro lado, en Wang et al. el estadiaje promedio fue de 1.59 y en Khalil et al. fue de 2.4.

No existe una explicación clara ante esta paradoja, debido a que la información recopilada en modelos animales es contradictoria. Según (Huang et al., 2018), una posible explicación tiene que ver con el consumo de L-DOPA, molécula que tiende a aumentar los niveles de BDNF y mejora la función dopaminérgica en estadios avanzados de EP, aumentando su liberación en células nigroestriadas (Kostrzewa et al., 2005) y potenciando los receptores D3. Por lo tanto, el aumento de BDNF sería un mecanismo de neuroprotección proporcionado por el fármaco, pero su reducción representa el proceso de enfermedad en etapas más tempranas. Esta teoría se sustenta por los hallazgos de (Ventriglia et al., 2013), en donde los únicos psicofármacos asociados con un aumento significativo del BDNF fueron L-DOPA ($P < 0.001$) y antiepilépticos/estabilizantes del ánimo ($P=0.009$). Por estas razones es necesario realizar más investigaciones en pacientes con EP que valoren los niveles de BDNF según el estadiaje y la adherencia a terapia farmacológica.

En cuanto al curso de la enfermedad, nos encontramos con datos más escasos. Solo en dos investigaciones se logró concretar una relación positiva y significativa entre el curso de enfermedad y los niveles de neurotrofinas (Huang et al., 2018, 2019). En Huang et al., 2019, el

aumento de BDNF periférico y de la fosforilación de sus receptores tipo TrkB es notoria en pacientes con EP de mayor duración de enfermedad y de mayor seriedad sintomática, lo cual puede indicar una presentación más generalizada de la enfermedad, mientras que la reducción de los mismos parámetros se relaciona con etapas más tempranas de la enfermedad. Todos estos hallazgos son muy congruentes con los estudios previamente citados.

Por otro lado, en el estudio de (Tang et al., 2023) encontramos una contradicción a esta tendencia, ya que el curso de enfermedad en años y el estadiaje se encuentran significativamente más elevados en el grupo con menores niveles séricos de GDNF, lo cual nos hace dudar de nuestra hipótesis sobre el consumo de L-DOPA. De igual manera, la dosis equivalente de L-DOPA es significativamente superior en el grupo de GDNF baja, probablemente asociado a un estadiaje superior. En el caso de (Costa et al., 2019) también nos encontramos con resultados que contradicen a los estudios anteriores, demostrando una diferencia no significativa entre pacientes con EP y pacientes saludables en cuanto a los niveles de neurotrofinas. Los investigadores afirman que este hallazgo divergente a lo esperado se puede explicar por un mayor nivel de dispersión en la muestra de EP, que a su vez se explica por características individuales de la muestra como edad, estadiaje, comorbilidades médicas, actividad física y uso de medicación.

Algunas investigaciones intentan relacionar el estado cognitivo de paciente con Parkinson y sus niveles circulantes de neurotrofinas. La tendencia que logramos observar es que a mayor deterioro cognitivo, los niveles de BDNF y GDNF se reducen (Liu et al., 2020; Shi et al., 2021; Tong et al., 2023) y también, que los pacientes con EP en promedio tienen niveles más bajos de cognición que los pacientes de control saludable (Ferrusola-Pastrana et al., 2023; Khalil et al.,

2016; Rocha et al., 2018; Stuckenschneider et al., 2021; Ventriglia et al., 2013; Y. Wang et al., 2016).

Sin embargo, a la hora de comparar la EP con múltiples tipos de demencia, los pacientes con EP obtienen mejores resultados en niveles de BDNF y GDNF (Siuda et al., 2017; Ventriglia et al., 2013), los cuales son significativamente superiores a las demencias e incluso a los grupos de control saludables. Esto, como ya hemos mencionado, se puede atribuir al tratamiento con altos niveles de L-DOPA, a los niveles relativamente altos de estadiaje clínico y a una duración de enfermedad alta, que en el caso de Siuda et al. es muy superior al de los grupos estudiados con demencia (el valor P no está disponible, por lo que podría ser una diferencia no significativa).

Las neurotrofinas son capaces de generar potenciación a largo plazo en las sinapsis neuronales, lo que estimula el aumento duradero en la comunicación entre neuronas. El mejoramiento de la función cognitiva por mayores niveles de neurotrofinas, así como su reducción marcada en trastornos que afectan la memoria y otras capacidades cognitivas va muy acorde a lo descrito en la literatura, ya que una de las principales funciones del BDNF es la de sustentar la neuroplasticidad (Lu et al., 2014).

La depresión es una de las principales dimensiones que se analizan en esta variable, no solo por la abundancia de estudios que la toman en cuenta, sino también por ser un síntoma no motor de la enfermedad de Parkinson que muchas veces se deja de lado o no se correlaciona directamente con el curso de la enfermedad (Beitz, 2014). Dos investigaciones demuestran directamente que mientras más altos son los niveles de depresión en pacientes con EP, mayor es la reducción en las neurotrofinas (Huang et al., 2021; Y. Wang et al., 2017). En el caso de (Tong et al., 2023), existió una relación significativa entre los niveles de deterioro cognitivo y de depresión, el cual

a su vez está relacionado con los niveles de GDNF séricos. Un caso similar sucede en (L. Wang et al., 2023) en donde hay una diferencia significativa entre grupos para la escala de depresión, asociando síntomas depresivos de mayor severidad con los disturbios del sueño. En esta misma investigación, los disturbios del sueño también se asocian con niveles inferiores de neurotrofinas, aunque no se realiza un análisis estadístico directo entre las neurotrofinas y la depresión.

En la investigación de (Liu et al., 2020), se demostró una diferencia significativa en el grado de depresión de los grupos de estudio, con niveles superiores en los pacientes con demencia. Todos los grupos con EP obtuvieron calificaciones superiores al grupo de control saludable. En las investigaciones de (Costa et al., 2019; Rocha et al., 2018) también se demuestra una diferencia significativa en los niveles de depresión de los dos grupos de estudio, notando niveles superiores en el grupo con Parkinson. En Costa et al. se demuestra una relación negativa entre los niveles de depresión y los niveles séricos de BDNF, apuntándolo como un posible factor protector contra esta condición. En contraposición a esto, el estudio de (Siuda et al., 2017) demuestra una diferencia no significativa de los niveles de depresión entre las cohortes estudiadas.

5.3 Prevención secundaria basada en neurotrofinas para la enfermedad de Parkinson

Las investigaciones revisadas demuestran que existe una tendencia al aumento de los niveles de neurotrofinas ante el ejercicio físico en diferentes modalidades, lo cual es un hallazgo esperable en vista de las observaciones realizadas en animales y humanos (Colucci-D'Amato et al., 2020; Walsh & Tschakovsky, 2018). Son de especial importancia los ejercicios aeróbicos de moderada y alta intensidad que llevan a los pacientes a un 80% de su reserva cardiaca (Palasz et al., 2020).

La tendencia que observamos es que los entrenamientos de mayor intensidad realizados por intervalos genera mejores resultados, usualmente de 8 a 12 semanas (Marusiak et al., 2015; O'Callaghan et al., 2020; Zoladz et al., 2014). Estos periodos de tiempo son los más utilizados en las investigaciones seleccionadas, y se demuestra que periodos más cortos pueden ser menos eficaces elevando los niveles de neurotrofinas y mejorando la función motora (Belchior et al., 2017).

Los ejercicios de menor intensidad también pueden ser exitosos, así como las intervenciones que mejoran el balance y las que son orientadas a tareas (Freidle et al., 2022; Harro et al., 2022; Sajatovic et al., 2017; Stuckenschneider et al., 2021). Sin embargo, recalamos que los resultados más notorios suelen demostrarse con un mínimo de 8 a 12 semanas de entrenamiento.

Es relevante recordar que no solo el ejercicio se ha estudiado como intervención terapéutica asociada a la elevación de neurotrofinas endógenas, y que nuevos estudios en EP podrían concentrarse también en intervenciones nutricionales como el ayuno intermitente o la restricción calórica (Marosi & Mattson, 2014). Nuestra revisión no reveló investigaciones de esta categoría.

También es notable la falta de estudios que intenten evaluar el aumento endógeno de BDNF en relación al consumo de fármacos como antiepilépticos o L-DOPA. Existe mucha evidencia que apoya el aumento endógeno de BDNF y su función como transductor para cambios neuroplásticos relacionado al consumo de psicofármacos (Björkholm & Monteggia, 2016). Los psicodélicos, en especial la ketamina y la psilocibina, también han demostrado aumentar la plasticidad neuronal por medio de la unión a receptores de BDNF de tirosina kinasa tipo B, sustentando la necesidad de investigarlos en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas (Moliner et al., 2023).

5.4 Eficacia terapéutica de las neurotrofinas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Los hallazgos en modelos animales avalan la efectividad teórica de las terapias directas con neurotrofinas (Palasz et al., 2020). Sin embargo, los resultados de esta investigación apuntan a que el tratamiento directo con neurotrofinas no es eficaz para la reducción de síntomas motores y no motores, a pesar de tener un buen perfil de tolerancia en los pacientes que participaron de los ensayos clínicos (Lloyd et al., 2023; Warren Olanow et al., 2015; A. L. Whone et al., 2019, 2019).

Es notorio que todas las intervenciones en esta categoría tienen que ver con algún grado de manipulación neuroquirúrgica, por lo que su aplicación en el entorno clínico habitual se dificulta mucho. Es necesario continuar investigando sobre terapias génicas con vectores virales, similar a lo que se intenta realizar en (Warren Olanow et al., 2015), pero con una administración a través de nervios periféricos, para evitar la necesidad de intervenir al paciente por medio de cirugía.

También se debe de estudiar en humanos la posibilidad de implantar células productoras de GDNF en el cuerpo estriado, otra técnica invasiva que ha generado resultados positivos en modelos animales (d'Anglemont de Tassigny et al., 2015). Sin embargo, comparte la poca practicidad de las intervenciones ya estudiadas.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

Se concluye que las neurotrofinas juegan un papel esencial en la fisiopatología de la EP, a pesar de que todavía no se cuenta con evidencia contundente para utilizarlas como un medio de terapia dirigida.

1. El perfil sociodemográfico promedio de los estudios incluidos en la revisión se ajustó al patrón epidemiológico de la enfermedad.
2. Se demostró que es posible aumentar los niveles séricos de BDNF por medio de intervenciones preventivas basadas en ejercicio, con una mayor eficacia de 8 a 12 semanas de implementación y con mejores resultados en los ejercicios de mediana y alta intensidad en intervalos. También se recalca que este aumento de los niveles séricos de BDNF se correlaciona directamente con una mejoría clínica en los síntomas motores de la enfermedad.
3. Las terapias farmacológicas basadas en neurotrofinas no fueron eficaces para reducir los síntomas motores y no motores de los pacientes con EP, a pesar de tener un buen perfil de tolerabilidad y seguridad.
4. Los niveles de neurotrofinas séricos se correlacionan directamente con el estadiaje de la enfermedad, su sintomatología motora y no motores, incluyendo las alteraciones en el estado de ánimo, la calidad del sueño y el estado cognitivo de los pacientes. Otros factores como la medicación, el nivel de actividad física y las comorbilidades médicas pueden explicar resultados divergentes en algunos casos. Este nuevo conocimiento refuerza el papel teórico del BDNF y el GDNF en la neuroprotección, y afianza la necesidad de continuar la investigación en esta área.

6.2 RECOMENDACIONES

- Ampliar la investigación sobre factores de crecimiento a otras moléculas que no formen parte de la familia de neurotrofinas
- Realizar la comparación entre población femenina y masculina para determinar la varianza en los síntomas motores y no motores y la respuesta a intervenciones preventivas como el ejercicio o el ayuno intermitente
- Priorizar estudios cuyo objetivo principal sea la evaluación de las neurotrofinas
- Priorizar estudios en donde se compare estadísticamente los grupos con EP contra las otras enfermedades, eliminar estudios que no contengan esta distinción
- Limitar la inclusión a estudios que analicen la progresión de la enfermedad y el estadiaje y que relacionen directamente estas variables con el grado de reducción de neurotrofinas periféricas
- Enfatizar la búsqueda de intervenciones preventivas basadas en la dieta y en farmacoterapia con el fin de demostrar su utilidad en el aumento de las neurotrofinas.
- Ampliar la inclusión de estudios a aquellos que estén disponibles en otros idiomas, así como a los que no tengan acceso abierto completo

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- Acosta, G. T., Céspedes, K. C., & Trías, J. F. (2017). *Descripción clínica de pacientes con Enfermedad de Parkinson, evaluados en la Clínica de Trastornos del Movimiento del Hospital San Juan de Dios en Costa Rica.*
- Arancio, O., & Chao, M. V. (2007). Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Current Opinion in Neurobiology*, *17*(3), 325-330. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.013>
- Arredondo-Blanco, K., Zerón-Martínez, R., Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-Arriaga, A. (2018). Brief historical review of Parkinson's disease at 200 years of its description. *Gaceta Médica de México*, *154*(6). <https://doi.org/10.24875/GMM.M19000216>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, *15*(12), 1257-1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Beitz, J. M. (2014). Parkinson's disease: A review. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, *6*(1), 65-74. <https://doi.org/10.2741/s415>
- Belchior, L. D., Tomaz, B. S., Abdon, A. P. V., Frota, N. A. F., Mont'Alverne, D. G. B., & Gaspar, D. M. (2017). Treadmill in Parkinson's: Influence on gait, balance, BDNF and Reduced Glutathione. *Fisioterapia Em Movimento*, *30*(suppl 1), 93-100. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.030.s01.ao09>
- Björkholm, C., & Monteggia, L. M. (2016). BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, *102*, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, *397*(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)

- Camacho, M. A. (2019). Las neurotrofinas. *Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz*.
- Chen, D., Huang, C., & Chen, Z. (2019). A review for the pharmacological effect of lycopene in central nervous system disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *111*, 791-801. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.151>
- Chen, G., Du, Y., Li, X., Kambey, P. A., Wang, L., Xia, Y., Tang, C., Shi, M., Zai-li, L., Zai-e, X., Xiao-ling, Q., & Dian-shuai, G. (2022). Lower GDNF Serum Level Is a Possible Risk Factor for Constipation in Patients With Parkinson Disease: A Case–Control Study. *Frontiers in Neurology*, *12*, 777591. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.777591>
- Church, F. C. (2021). Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, *11*(4), 612. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(20), 7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- Córdoba Montoya, D. A., Albert Bitaubé, J., & López Martín, S. (2010). Potenciación a largo plazo en la corteza humana. *Revista de Neurología*, *51*(06), 367. <https://doi.org/10.33588/rn.5106.2009616>
- Costa, C. M., Oliveira, G. L. de, Fonseca, A. C. S., Lana, R. de C., Polese, J. C., & Pernambuco, A. P. (2019). Levels of cortisol and neurotrophic factor brain-derived in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *708*, 134359. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134359>

- d'Anglemont de Tassigny, X., Pascual, A., & López-Barneo, J. (2015). GDNF-based therapies, GDNF-producing interneurons, and trophic support of the dopaminergic nigrostriatal pathway. Implications for Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, *9*.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00010>
- Delamarre, A., & Meissner, W. G. (2017). Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *La Presse Médicale*, *46*(2), 175-181.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.001>
- Elsworth, J. D. (2020). Parkinson's disease treatment: Past, present, and future. *Journal of Neural Transmission*, *127*(5), 785-791. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02167-1>
- Fazl, A., & Fleisher, J. (2018). Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Seminars in Pediatric Neurology*, *25*, 2-9.
<https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>
- Ferrusola-Pastrana, A., Davison, G., & Meadows, S. N. (2023). The therapeutic effects of multimodal exercise for people with Parkinson's: A longitudinal community-based study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *110*, 105366.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105366>
- Freidle, M., Johansson, H., Ekman, U., Lebedev, A. V., Schalling, E., Thompson, W. H., Svenningsson, P., Lövdén, M., Abney, A., Albrecht, F., Steurer, H., Leavy, B., Holmin, S., Hagströmer, M., & Franzén, E. (2022). Behavioural and neuroplastic effects of a double-blind randomised controlled balance exercise trial in people with Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, *8*(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00269-5>

- Harrison, J., & Larry, et al. (2019). *Principios de Medicina Interna* (20^a). McGraw-Hill Education.
- Harro, C. C., Shoemaker, M. J., Coatney, C. M., Lentine, V. E., Lieffers, L. R., Quigley, J. J., Rollins, S. G., Stewart, J. D., Hall, J., & Khoo, S. K. (2022). Effects of nordic walking exercise on gait, motor/non-motor symptoms, and serum brain-derived neurotrophic factor in individuals with Parkinson's disease. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 3, 1010097. <https://doi.org/10.3389/fresc.2022.1010097>
- Hayes, M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*, 132(7), 802-807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- Hong, C. T., Chan, L., & Bai, C.-H. (2020). The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(6), Art. 6. <https://doi.org/10.3390/nu12061860>
- Huang, Y., Huang, C., & Yun, W. (2019). Peripheral BDNF/TrkB protein expression is decreased in Parkinson's disease but not in Essential tremor. *Journal of Clinical Neuroscience*, 63, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.01.017>
- Huang, Y., Yun, W., Zhang, M., Luo, W., & Zhou, X. (2018). Serum concentration and clinical significance of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease or essential tremor. *Journal of International Medical Research*, 46(4), 1477-1485. <https://doi.org/10.1177/0300060517748843>
- Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(8), 795-808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>

- Juan Sierra, D. F., Juan Sierra, I., Caicedo Montaña, C. A., Mora Salazar, J. A., & Tramontini Jens, C. (2019). Anatomía básica de los ganglios basales. *Revista Médica Sanitas*, 22(2), 66-71. <https://doi.org/10.26852/01234250.38>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Khalil, H., Alomari, M. A., Khabour, O. F., Al-Hieshan, A., & Bajwa, J. A. (2016). Relationship of circulatory BDNF with cognitive deficits in people with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 362, 217-220. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.032>
- Kostrzewa, R. M., Nowak, P., Kostrzewa, J. P., Kostrzewa, R. A., & Brus, R. (2005). Peculiarities of L-DOPA treatment of Parkinson's disease. *Amino Acids*, 28(2), 157-164. <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0162-4>
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., & Moryś, J. (2018). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38(3), 579-593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
- Lee, A., & Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*, 34(4), 955-965. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
- Li, S., & Le, W. (2017). Milestones of Parkinson's Disease Research: 200 Years of History and Beyond. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 598-602. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0178-2>
- Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Probes*, 30(6), 386-396. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.11.001>

- Lim, Y., Zhong, J.-H., & Zhou, X.-F. (2015). Development of mature BDNF-specific sandwich ELISA. *Journal of Neurochemistry*, *134*(1), 75-85. <https://doi.org/10.1111/jnc.13108>
- Lloyd, K., Lawton, M., & Whone, A. (2023). Practically Defined *Off* -State Dyskinesia Following Repeated I NTRA p UTAMENAL Glial Cell Line–Derived Neurotrophic Factor Administration. *Movement Disorders*, *38*(1), 104-112. <https://doi.org/10.1002/mds.29262>
- Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. En G. R. Lewin & B. D. Carter (Eds.), *Neurotrophic Factors* (Vol. 220, pp. 223-250). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9
- Magrinelli, F., Picelli, A., Tocco, P., Federico, A., Roncari, L., Smania, N., Zanette, G., & Tamburin, S. (2016). Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinson's Disease*, *2016*, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2016/9832839>
- Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *25*(2), 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>
- Martínez-Fernández., R., Gasca-Salas C., C., Sánchez-Ferro, Á., & Ángel Obeso, J. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *27*(3), 363-379. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.010>
- Marusiak, J., Żeligowska, E., Mencil, J., Kisiel-Sajewicz, K., Majerczak, J., Zoladz, J., Jaskólski, A., & Jaskólska, A. (2015). Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased

- basal serum brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 47(4), 372-375. <https://doi.org/10.2340/16501977-1931>
- Moliner, R., Girysh, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., ... Castrén, E. (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 26(6), Art. 6. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
- Morandín-Ahuerma, F. (2022). *Neuroplasticidad: Reconstrucción, aprendizaje y adaptación: Vol. Neuroeducación como herramienta epistemológica* (Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla).
- OMS. (2022). *Enfermedad de Parkinson*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*, 88, 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.105906>
- Pajares, M., I. Rojo, A., Manda, G., Boscá, L., & Cuadrado, A. (2020). Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, 9(7), 1687. <https://doi.org/10.3390/cells9071687>

- Palasz, E., Wysocka, A., Gasiorowska, A., Chalimoniuk, M., Niewiadomski, W., & Niewiadomska, G. (2020). BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1170. <https://doi.org/10.3390/ijms21031170>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Pondé, P. de D. S., Krause Neto, W., Rodrigues, D. N., Cristina, L., Bastos, M. F., Sanches, I. C., & Gama, E. F. (2019). Chronic responses of physical and imagery training on parkinson's disease. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 25(6), 503-508. <https://doi.org/10.1590/1517-869220192506214238>
- Reich, S. G., & Savitt, J. M. (2019). Parkinson's Disease. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 337-350. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>
- Rocha, N. P., Ferreira, J. P. S., Scalzo, P. L., Barbosa, I. G., Souza, M. S. de, Christo, P. P., Reis, H. J., & Teixeira, A. L. (2018). Circulating levels of neurotrophic factors are unchanged in patients with Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 76(5), 310-315. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180035>
- Ruiz Valle, J. A. (2022). *Carga de la enfermedad y mortalidad por enfermedad de Parkinson en pacientes adultos mayores en costa rica durante el periodo de 1990-2019*.
- Sajatovic, M., Ridgel, A., Walter, E., Tatsuoka, C., Colon-Zimmermann, K., Ramsey, R., Welter, E., Gunzler, S., Whitney, C. M., & Walter, B. (2017). A randomized trial of individual versus group-format exercise and self-management in individuals with

- Parkinson's disease and comorbid depression. *Patient Preference and Adherence, Volume 11*, 965-973. <https://doi.org/10.2147/PPA.S135551>
- Shi, M.-Y., Ma, C.-C., Chen, F.-F., Zhou, X.-Y., Li, X., Tang, C.-X., Zhang, L., & Gao, D.-S. (2021). Possible role of glial cell line-derived neurotrophic factor for predicting cognitive impairment in Parkinson's disease: A case-control study. *Neural Regeneration Research, 16*(5), 885. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.297091>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine, 36*(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Siuda, J., Patalong-Ogiewa, M., Żmuda, W., Targosz-Gajniak, M., Niewiadomska, E., Matuszek, I., Jędrzejowska-Szypułka, H., & Rudzińska-Bar, M. (2017). Cognitive impairment and BDNF serum levels. *Neurologia i Neurochirurgia Polska, 51*(1), 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.10.001>
- Soke, F., Kocer, B., Fidan, I., Keskinoglu, P., & Guclu-Gunduz, A. (2021). Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF- α , and IL-1 β levels in people with Parkinson's disease: A randomized controlled study. *Experimental Gerontology, 150*, 111384. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111384>
- Stuckenschneider, T., Abeln, V., Foitschik, T., Abel, T., Polidori, M. C., & Strüder, H. K. (2021). Disease-inclusive exercise classes improve physical fitness and reduce depressive symptoms in individuals with and without Parkinson's disease—A feasibility study. *Brain and Behavior, 11*(10), e2352. <https://doi.org/10.1002/brb3.2352>

- Tang, C., Sun, R., Xue, K., Wang, M., Liang, S., Kambey, P. A., Shi, M., Wu, C., Chen, G., & Gao, D. (2023). Distinct serum GDNF coupling with brain structural and functional changes underlies cognitive status in Parkinson's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, cns.14461. <https://doi.org/10.1111/cns.14461>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 20(5), 385-397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Tong, S.-Y., Wang, R.-W., Li, Q., Liu, Y., Yao, X.-Y., Geng, D.-Q., Gao, D.-S., & Ren, C. (2023). Serum glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) a potential biomarker of executive function in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1136499. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1136499>
- Tysnes, O.-B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Ventriglia, M., Zanardini, R., Bonomini, C., Zanetti, O., Volpe, D., Pasqualetti, P., Gennarelli, M., & Bocchio-Chiavetto, L. (2013). Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Different Neurological Diseases. *BioMed Research International*, 2013, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/901082>
- Walsh, J. J., & Tschakovsky, M. E. (2018). Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 43(11), 1095-1104. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0192>

- Wang, L., Gao, Z., Chen, G., Geng, D., & Gao, D. (2023). Low Levels of Adenosine and GDNF Are Potential Risk Factors for Parkinson's Disease with Sleep Disorders. *Brain Sciences*, *13*(2), 200. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020200>
- Wang, Y., Liu, H., Du, X.-D., Zhang, Y., Yin, G., Zhang, B.-S., Soares, J. C., & Zhang, X. Y. (2017). Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *41*, 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.05.012>
- Wang, Y., Liu, H., Zhang, B.-S., Soares, J. C., & Zhang, X. Y. (2016). Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *29*, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.023>
- Watkins, K. E., & Jenkinson, N. (2016). The Anatomy of the Basal Ganglia. En *Neurobiology of Language* (pp. 85-94). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407794-2.00008-0>
- Wesseling, C., Román, N., Quirós, I., Páez, L., García, V., María Mora, A., Juncos, J. L., & Steenland, K. N. (2013). Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: A feasibility study toward a national screening program. *Global Health Action*, *6*(1), 23061. <https://doi.org/10.3402/gha.v6i0.23061>
- Whone, A. L., Boca, M., Luz, M., Woolley, M., Mooney, L., Dharia, S., Broadfoot, J., Cronin, D., Schroers, C., Barua, N. U., Longpre, L., Barclay, C. L., Boiko, C., Johnson, G. A., Fibiger, H. C., Harrison, R., Lewis, O., Pritchard, G., Howell, M., ... Gill, S. S. (2019). Extended Treatment with Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *9*(2), 301-313. <https://doi.org/10.3233/JPD-191576>

- Whone, A., Luz, M., Boca, M., Woolley, M., Mooney, L., Dharia, S., Broadfoot, J., Cronin, D., Schroers, C., Barua, N. U., Longpre, L., Barclay, C. L., Boiko, C., Johnson, G. A., Fibiger, H. C., Harrison, R., Lewis, O., Pritchard, G., Howell, M., ... Gill, S. S. (2019). Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain*, *142*(3), 512-525. <https://doi.org/10.1093/brain/awz023>
- Zoladz, J. A., Majerczak, J., Zeligowska, E., Mencil, J., Jaskolski, A., Jaskolska, A., & Marusiak, J. (2014). *Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in parkinson's disease patients.*

ANEXOS

Anexo 1. Carta del Tutor.

CARTA DEL TUTOR

San José, 19 de noviembre de 2023.

Señores
Departamento de Servicios Estudiantiles
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

El estudiante Álvaro Lazo Sevilla, cédula de identidad número 155830105635, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "PAPEL DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023" el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	10%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	20%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL		100%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,

YAZLIN LILLIANA
 ALVARADO
 RODRIGUEZ
 (FIRMA)

Firmado digitalmente
 por YAZLIN LILLIANA
 ALVARADO
 RODRIGUEZ (FIRMA)
 Fecha: 2023.12.19
 12:51:00 -06'00'

Dra. Yazlin Alvarado Rodríguez
 1-1472-0916
 Cód. 13560

Anexo 2. Carta del Lector.

San José, 14 marzo, 2024.

**Srs.
Departamento de Servicios Estudiantiles
Universidad Hispanoamericana
Presente**


Estimados:

El estudiante Álvaro José Lazo Sevilla, cédula de identidad número 155830105635, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "PAPEL DEL FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023" el cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura.

He revisado y hecho observaciones basándome en mi función como lector, en lo referente a contenido analizado, coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por lo anterior, en calidad de Lector metodológico, doy visto bueno al trabajo de investigación para que sea defendido públicamente.

Atentamente,



Dr. Jorge Fallas Rojas
Médico Cirujano
Cod. 12782

Anexo 3. Declaración jurada.

Yo Álvaro José Lazo Sevilla, cédula de identidad número 155830105635, en condición de egresado de la carrera de Medicina y cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura en Medicina y Cirugía titulado “Papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la prevención y manejo de la enfermedad de Parkinson, una revisión sistemática, 2023” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las leyes penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982,; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad de reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, Costa Rica, el día 19 de diciembre de 2023.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lazo Sevilla', with a large flourish and a period at the end.

Álvaro José Lazo Sevilla

Anexo 4. Carta de autorización.

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION

San José, 16/3/24

Señores:

Universidad Hispanoamericana

Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) **Álvaro Lazo Sevilla** con número de identificación **155830 105635** autor (a) del trabajo de graduación titulado **“PAPEL DEL FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023”** presentado y aprobado en el año 2024 como requisito para optar por el título de Licenciatura en Medicina y Cirugía **SI** autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized cursive letters that appear to be 'Lago' followed by a period.

Firma y Documento de Identidad

**ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las "Condiciones de uso de estricto cumplimiento" de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.

Anexo 5. Tabla “Todos” en Excel, con los artículos seleccionados para la investigación luego de los primeros tres filtros.

	Título	¿Duplicado?	Acceso completo al texto	Idioma inglés o español	Fuente primaria	Especie (humanos)	Pacientes con EP	Moléculas de la familia	Enfermos y controles	No valoran rehabilitación	Puntaje	Estado	Calidad	Tipo estudio
14	The therapeutic effects of multimodal exercise for people with Parkinson's: A lon		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Media	Estudio cuasiesperimental
18	Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF,		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Ensayo clínico randomizado
25	Serum concentration and clinical significance of brain-derived neurotrophic fac		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
26	Treadmill in Parkinson's: influence on gait, balance, BDNF and Reduced Glutath		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Ensayo clínico randomizado
31	Disease-inclusive exercise classes improve physical fitness and reduce depres		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Media	Estudio cuasiesperimental
35	Distinct serum GDNF coupling with brain structural and functional changes unde		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
36	Serum glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) a potential biomarker of		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
37	Low Levels of Adenosine and GDNF Are Potential Risk Factors for Parkinson's D		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
38	Practically Defined Off-State Dyskinesia Following Repeated Intraputamenal Gli		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Análisis retrospectivo a ciegas
47	Lower GDNF Serum Levels Is a Possible Risk Factor for Constipation in Patients w		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
48	Possible role of glial cell line-derived neurotrophic factor for predicting cogniti		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
58	Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotroph		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Ensayo clínico randomizado
76	Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Media	Estudio cuasiesperimental
81	Relationship of circulatory BDNF with cognitive deficits in people with Parkinson'		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
82	Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Different Neurological Disea		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
84	Cognitive impairment and BDNF serum levels		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
85	CHRONIC RESPONSES OF PHYSICAL AND IMAGERY TRAINING ON PARKINSON'S		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Media	Estudio cuasiesperimental
89	Peripheral BDNF/TrkB protein expression is decreased in Parkinson's disease b		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
90	Levels of cortisol and neurotrophic factor brain-derived in Parkinson's disease		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
101	Extended Treatment with Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Parkinso		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Ensayo clínico randomizado
103	Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with Par		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Media	Estudio cuasiesperimental
105	Circulating levels of neurotrophic factors are unchanged in patients with Parkins		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
106	Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's dise		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
107	Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's c		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Casos y controles
108	A randomized trial of individual versus group-format exercise and self-managem		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Ensayo clínico randomizado
110	Behavioural and neuroplastic effects of a double-blind randomised controlled b		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Alta	Ensayo clínico randomizado
118	Effects of nordic walking exercise on gait, motor/non-motor symptoms, and seru		1	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado	Media	Estudio cuasiesperimental
122														
123														
												Aprobados:	27	

Registros que cumplieron cor	111	Excluido por:	Total de rechazados:	77
Duplicados:	3	Por no acceso al texto		17
Registros examinados:	108	Por idioma		0
Registros excluidos:	77	Por tipo de estudio/artículo (fuente primaria)		32
Registros incluidos para la re	31	Por especie		15
		No realizado en pacientes con EP		32
		No estudia moléculas de la familia de neurotrofinas o análogos/agonistas de sus r		23
		No presenta distinción entre pacientes con EP y grupo de control		44
		Estudios que valoran rehabilitación (prevención terciaria)		5

Anexo 6. Tabla “Extracción” en Excel, con la información extraída de cada artículo seleccionado.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	
#	DOI/URL	Título	Autor(es)	Año	Población total (n)	Edad (años ± DS)	Sexo	Ubicación geográfica	Intervención	Cohortes	Medición de neurotrofinas	Escala de Hoehn y Yahr	UPDRS III	Depresión (escala especificada*)	Estado cognitivo (escala especificada*)	Calidad de sueño (escala especificada*)	Dosis equivalente de L-Dopa	Curso de enfermedad	Otros datos	
4	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3068051748843	Serum concentration and clinical significance of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease or essential tremor	Yislan Huang, Wenwei Yun, Min Zhang, Weifeng Luo and Xianju Zhou	2018	180	62.5 ± 9.9 58.8 ± 14.3	Masculino (n) = 92 Femenino (n) = 88	China	Medición de BDNF en diferentes grupos	Grupo PD: 60 Tremor esencial: 60 Control sano: 60	1924.83 ± 331.24 8000.84 ± 389.83 8644.65 ± 382.08	N/A 1.9 ± 1.1 N/A	N/A 44.0 ± 31.1 N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	6.6 ± 4.0 7.8 ± 4.0	Edad de inicio r = -0.385 P < 0.002	
7	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ons.14461	Distinct serum GDNF coupling with brain structural and functional changes underlies cognitive status in Parkinson's disease	Chuanli Tang, Ruijiao Sun, Ke Xue, Mengting Wang, Sijie Liang, Piniel Alphaio Kambey, Minggu Shi, Changyu Wu, Gang Chen, Dianshuai Gao	2023	63	61.32 ± 5.528 62.16 ± 9.714 65.26 ± 4.468	Masculino (n) = 30 Femenino (n) = 33	China	Medición de GDNF en población con PD, agrupados en bajo o alto nivel. Correlación cognitiva y radiológica.	Control sano: 25 PD GDNF alto: 19 PD GDNF bajo: 19	517.36 (140.72) 395.50 (78.77) 175.86 (69.12)	N/A 1.5 (1, 2) 2 (1.5, 3)	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	N/A 3.421 (1.168) 5.657 (3.077)	
8	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1136439/full	Serum glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) a potential biomarker of executive function in Parkinson's disease	Shu-Yan Tong, Rui-Wen Wang, Qian Li, Yi Liu, Xiao-Yan Yao, Di-Qin Geng, Dian-Shuai Gao and Chao Ren	2023	150	61.66 ± 8.31 65.02 ± 8.61 67.75 ± 6.16 64.56 ± 8.08	Masculino (n) = 83 Femenino (n) = 67	China	Evaluación de GDNF, variables neuropsicológicas y cognitivas en diferentes grupos de cognición alterada con PD vs control sano.	Control saludable: 45 PD con deterioro cognitivo leve: 44 PD con demencia: 20 PD con cognición normal: 20	572.96 ± 210.56 pg/mL 439.87 ± 139.59 pg/mL, P < 0.01 424.73 ± 101.96 pg/mL, P < 0.01 532.13 ± 138.30 pg/mL	N/A 1.75 (1-2) 2.5 (2-2.75) 3 (2.5-3)	N/A 20.24 ± 8.03 28.24 ± 8.88 34.08 ± 7.28	6.62 ± 3.97 9.48 ± 6.16 7.76 ± 4.6 15.15 ± 6.48	29 (28-29.5) 28.5 (27-29) 27 (27-28) 22 (20-23)	N/A N/A N/A N/A	N/A N/A N/A N/A	N/A N/A N/A N/A	N/A 297.16 ± 27.48 354.57 ± 31.37 534.38 ± 56.19	N/A 24 (12-66) 54 (24-93) 24 (9-57)
10	https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1136439	Low Levels of Adenosine and GDNF Are Potential Risk Factors for Parkinson's Disease with Sleep Disorders	Li W'ang, Zheng Gao, Gang Chen, Deqin Geng, and Dianshuai Gao	2023	136	65.57 ± 8.85 66.86 ± 8.9 67.57 ± 8.75	Masculino (n) = 69 Femenino (n) = 67	China	Correlación entre patrón de sueño y GDNF / NT en pacientes con PD	Controls saludable: 49 PD sin disturbios del sueño: 36 PD con disturbios del sueño: 51	453.56 ± 141.26 392.81 ± 85.08 287.55 ± 85.92	N/A 2.00 (1.00, 2.50) 2.50 (2.00, 3.00)	N/A 22.67 ± 12.97 30.98 ± 16.26	3.00 (2.00, 5.00) 5.50 (2.25, 8.75) 11.00 (6.00, 21.00)	26.18 ± 2.71 21.08 ± 4.32 20.04 ± 4.97	N/A 129.00 (102.00, 139.00) 79.00 (72.00, 81.00)	N/A 412.50 (337.50, 596.88) 425.00 (337.50, 575.00)	N/A 412.50 (337.50, 596.88) 425.00 (337.50, 575.00)	N/A 54.00 (26.75, 72.00) 66.00 (48.00, 82.00)	N/A 2100 (15.25, 64.00) 4100 (20.00, 74.00)
12	doi: 10.3389/fnins.2021.777691	Lower GDNF Serum Level is a Possible Risk Factor for Constipation in Patients With Parkinson Disease: A Case-Control Study	Gang Chen, Yinzhen Du, Xue Li, Piniel Alphaio Kambey, Li W'ang, Yang Xia, Chuanli Tang, Minggu Shi, Li Zai-li, Xin Zai-e, Qin Xiao-ling and Gao Dian-shuai	2021	128	64.73 ± 9.565 68.35 ± 8.353 70.52 ± 8.733	Masculino (n) = 72 Femenino (n) = 56	China	Medición de GDNF en pacientes con PD y diferentes estados de constipación	PD sin constipación: 49 PD constipación prodrómica: 48 PD constipación clínica: 31	528.44 pg/ml 360.72 pg/ml 331.36 pg/ml	2 (1-3) 2 (2-3) 3 (2-4)	30 (20-48) 36 (22-58) 48 (33-80)	5 (3-11.5) 7 (3-15.25) 10 (2-16)	17.33 ± 6.56 17.42 ± 5.78 13.10 ± 6.37	117 111 98	337.5 443.75 537.5	36 (15.5-60) 48 (24-84) 88 (48-125)	29 44.5 61	

Extracción.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
65	28	http://dx.doi.org/10.1016/j.parkrelid.2017.05.012	Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's disease	Yu Wang, Hong Liu, Xiang-Dong Du, Yingqiang Zhang, Guanghong Yin, Ben-Shu Zhang, Jiar C. Soares, Xiang Yang Zhang	2017	198	6150 ± 9.84	Masculino (n) = 113	China	Mediciones de BDNF en pacientes deprimidos con PD	Grupo PD deprimidos: 46	4.96 ± 1.34	1.72 ± 0.63	N/A	63.13 ± 7.87	N/A	N/A	N/A	4.63 ± 3.53
66							63.85 ± 9.50	Femenino (n) = 85	Mediciones de BDNF en pacientes deprimidos con PD		Grupo PD no deprimidos: 50	9.61 ± 1.66	1.63 ± 0.70	N/A	45.54 ± 4.14	N/A	N/A	N/A	3.76 ± 2.56
67							61.64 ± 8.87	Mediciones de BDNF en pacientes deprimidos con PD			Control saludable: 102	11.90 ± 2.04	N/A	N/A	34.71 ± 7.09	N/A	N/A	N/A	N/A
68							233.84, p=0.00				-0.603, P=0.548	N/A	Escala de Zung	N/A	N/A	N/A	-1.39, 0.167		
69	288.77, p=0.000																		
70	29	http://dx.doi.org/10.1195/2.012.012	Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Different Neurological Diseases	Mariacarla Ventriglia, Roberta Zanardini, Cristina Bonomini, Grazio Zanetti, Daniele Volpe, Patrizio Pasqualetti, Massimo Gennarelli and Luisella Boccio-Chiavetto	2013	624	80.1 ± 7.1	Masculino (n) = 261	Italia	Medición de BDNF en pacientes con diferentes condiciones neurodegenerativas.	Alzheimer: 266	33.16 ± 12.4	N/A	N/A	N/A	13.6 ± 8.0	N/A	N/A	N/A
71							71.7 ± 9.9	Femenino (n) = 373	Frontotemporal: 28		31.19 ± 9.68	N/A	N/A	N/A	16.1 ± 6.6	N/A	N/A	N/A	
72							79.2 ± 5.6	Demencia de Lewy: 40	31.71 ± 11.6		N/A	N/A	N/A	15.9 ± 7.4	N/A	N/A	N/A	N/A	
73							81.9 ± 7.5	Demencia vascular: 91	33.06 ± 12.4		N/A	N/A	N/A	14.8 ± 8.0	N/A	N/A	N/A	N/A	
74							67.6 ± 8.4	PD: 30	46.13 ± 15.3		3.58 ± 0.5	N/A	N/A	25.4 ± 2.0	N/A	N/A	N/A	único tratado	
75							48.0 ± 15.7	Control: 169	39.89 ± 9.48		N/A	N/A	N/A	>27	N/A	N/A	N/A	N/A	
76							17.41, P < 0.001 paciente vs control. Reducción en demencias, en relación al control p < 0.001	P = 0.45, entre HY y BDNF	N/A		N/A	N/A	N/A	*MMSE	N/A	P > 0.20, sin relación con BDNF en ninguno de los grupos de demencia (no se analiza PD)	grupo de mayor aumento		
77	77																		
78	30	http://dx.doi.org/10.1016/j.parkrelid.2016.05.023	Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease	Yu Wang, Hong Liu, Ben-Shu Zhang, Jiar C. Soares, Xiang Yang Zhang	2016	198	63.6 ± 9.32	Masculino (n) = 112	China	Medición de BDNF en pacientes con PD vs control	Grupo PD: 97	7.37 ± 2.77	1.59 ± 0.43	N/A	N/A	71.65 ± 13.23	N/A	N/A	4.23 ± 3.10
79							61.5 ± 9.84	Femenino (n) = 87	Grupo control: 102		11.90 ± 2.04	N/A	N/A	N/A	79.82 ± 15.68	N/A	N/A	N/A	
80							< 0.05, bdnf y educación	> 0.05 BDNF y duración de enfermedad, tratamiento farmacológico o edad. No fue marcador.	p > 0.05 en relación a BDNF		N/A	N/A	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status	N/A, Años, P > 0.05*					
81																			
82	31	http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpns.2016.1.001	Cognitive impairment and BDNF serum levels	Joanna Siuda, Maja Patalong-Ogiejwa, Veronika Izuda, Magdalena Targosz-Gajniak, Ewa Niewiadomska, Iwona Matuszek, Halina Jędrzejowska-Szypulka, Monika Rudzińska-Bar	2016	378	85 ± 11.9	Masculino (n) = 164	Polonia	Medición de BDNF en pacientes con diferentes condiciones neurodegenerativas. Los pacientes con PD estaban bajo el efecto de levodopa.	Alzheimer: 134	4.8 ± 4.7, 2.4 (4.3)	N/A	N/A	7.84 ± 6.7	16.1 ± 6.4	N/A	N/A	3.02 ± 2.0
83							63.3 ± 10.5	Femenino (n) = 214	Amnesia leve MCI: 115		8.7 ± 6.1, 7.1 (12.2)	N/A	N/A	11.7 ± 7.5	26.5 ± 2.4	N/A	N/A	1.77 ± 1.3	
84							71.1 ± 9.6	Control PD: 49	9.2 ± 4.7, 8.0 (7.3)		2.7 ± 0.7	N/A	N/A	10.8 ± 9.9	27.2 ± 2.4	N/A	N/A	940.2 ± 493.8	8.41 ± 5.8
85							72.2 ± 9.4	Control saludable: 80	10.0 ± 4.0, 9.3 (5.3)		N/A	N/A	N/A	14.17 ± 7.2	28.8 ± 1.4	N/A	N/A	N/A	N/A
86							p < 0.01, BDNF y años de escolaridad	P = 0.01	N/A		N/A	Beck* < 0.05	MMSE*						
87	AD inferior p < 0.001, MCI p > 0.05 en comparación con PD, pero p < 0.05 en comparación con control sano. Sin dif entre						p=0.5, relación positiva con síntomas severos y estado saludable.	<0.001, relación positiva BDNF/coogns.											

Título	Autor(es)	Año	Población total (n)	Edad	Sexo	Ubicación geográfica	Intervención	Cohortes	Medición de neurotrofinas		Diferencia y significancia	Escala de Hoehn y Yahr	UPDRS III (reducción)	Depresión (escala especificada*)	Estado cognitivo (escala especificada*)	Curso de enfermedad (en meses)	Calidad de sueño (escala especificada*)	Dosis equivalente de L-Dopa	Otros datos	
									Medición previo a intervención	Medición post intervención										
The therapeutic effects of multimodal exercise for people with Parkinson's: A longitudinal community-based study	Anna Ferrusola-Pastrana, Glen Davison, Stephen N. Meadows	2022	64	61 ± 6	Masculino (n) = 43 Femenino (n) = 21	Reino Unido	Programa de ejercicio multimodal por 1, 2 y 3 años en pacientes con Parkinson	Grupo PD MMEX: 30 Grupo PD no activo: 16 Control sanos: 18	3890 pg/mL 1549 pg/mL 1479 pg/mL	BDNF en suero*	7.554, P = .002 Aumentó sign en el grupo MMEX	1 (43%) 3 (37%) 1 (63%) 3 (25%) N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	29.8 (27.9-31.6) 28.6 (27.2-30.0) 30.2 (28.9-31.5)	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	581 ± 483 494 ± 233 N/A	Mobilidad funcional: Aumento de fuerza de Mejora de caminata	
Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF-α, and IL-1β levels in people with Parkinson's disease: A randomized controlled study	Fatih Soke, Bilge Kocer, Isil Fidan, Pembe Keskinoglu, Arzu Gulcu-Gunduz	2021	29	57.07 ± 8.18 58.07 ± 8.91	Masculino (n) = 19 Femenino (n) = 10	Turquia	Entrenamiento orientado a tareas (TOT) y aeróbico (AT). El control solo recibió AT, mientras que el grupo de intervención recibió	Ejercicio PD: 15 Control PD: 14	1396.98 1487.56	1507.5 1411.1	25.16 -12.80	2 (63.3%) 3 (40%) 2 (50%) 3 (42.9%)	33.20 ± 12.66 29.29 ± 9.73	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	165.33, P=0.112 337.35, P=0.124 GDNF* diferencia	
Comparing the influence of exercise intensity on brain-derived neurotrophic factor serum levels in people with Parkinson's disease: a pilot study	Ailish O'Callaghan, Marguerite Harve, David Houghton, William K. Grag, Kathryn L. Weston, Logg L. Oates, Barbara Romano, Richard V. Walker	2019	44	70.4 ± 7.217 64.6 ± 8.581 68.8 ± 7.902 69.0 ± 6.633	Masculino (n) = 26 Femenino (n) = 18	Reino Unido	Entrenamiento de intensidad moderada continua (MICT) vs entrenamiento de alta intensidad en intervalos (HIIT). 3 veces por semana por 12 semanas	Grupo PD MICT: 13 Grupo control MICT: 14 Grupo PD HIIT: 9 Grupo control HIIT: 8	1300.1 1470.3 685 699.9	1563.4 861.4 723 627.9	0.175, p = 0.861 1.475, p = 0.140 1.500, p = 0.134 0.840, p = 0.401	2 2 2 2	N/A N/A N/A N/A	N/A N/A N/A N/A	26 26 24 25.5	N/A N/A N/A N/A	N/A N/A N/A N/A	N/A N/A N/A N/A	P=0.836	
Treadmill in Parkinson's: influence on gait, balance, BDNF and Reduced Glutathione	Luciana Dias Belchior, Betina Santos Tomaz, Ana Paula Vasconcelos Abdon, Norberto Anizio Ferreira Frota, Daniela Gardano Eucharles Mont'Alverne, Danielle Macêdo Gaspar	2017	22	67.8 ± 10 68.4 ± 12.8	Masculino (n) = 11 Femenino (n) = 7	Brasil	Intervención con caminadora por 12 semanas, medición posterior de glutatión y BDNF	Grupo PD control Grupo PD intervención con caminadora: 12	N/A N/A	N/A N/A	r = 0.2, p = 0.5 r = 0.8, p = 0.001	N/A N/A	N/A N/A	6.6 ± 4.6 3.7 ± 1.4	25.8 ± 2.8 26.4 ± 12.8	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	Calidad de vida Estado físico Marcha dinámica y
Disease-inclusive exercise classes improve physical fitness and reduce depressive symptoms in individuals with and without Parkinson's disease-A feasibility study.	Tim Stuckenschneider, Vera Abeln, Tina Foitschik, Thomas Abel, Maria Cristina Polidori, Heiko K. Strüder	2021	21	71.39 ± 4.49 69.00 ± 3.68	Masculino (n) = 8 Femenino (n) = 13	Alemania	Intervención de ejercicio multimodal de 8 semanas en sesiones grupales	Grupo PD: 8 Grupo control: 13	N/A N/A	N/A N/A	<0.000, p = .985 No significativo.	2.2 N/A	N/A N/A	17.3 15	25.6 26.3	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	"Mooca, p = 0.32 Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. p = 0.362, 25.297, p < .001 (diferencia antes y después)
Chronic responses of physical and imagery training on parkinson's disease	Priscilla de Dio Santos Pondé, Walter Krause Neto, Dagane Nunes Rodrigues, Lagane Cristina, Marta Ferreira Bastos, Iris Callado Sanchez, Ekane Florenio Gama	2019	13	60.63 ± 14.45	Masculino (n) = 13 Femenino (n) = 0	Brasil	Entrenamiento aeróbico de 1hr asociado a un Entrenamiento por imágenes dos veces por semana	Cohorte única sin placebo	88.81 ± 111.83 pg	202.56 ± 183.43 pg	aumentó 128.08% p > 0.05	2 y 3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.70, p=0.033	
Moderate intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in parkinson's disease	J.A. ZOLADZ, J. MAJERCZAK, E. ZELIGOVSKA, J. MENCIEL, A. JASKOLSKI, A. JASKOLSKA, J. MAPUSIAK	2014	12	70 ± 3	Masculino (n) = 7 Femenino (n) = 5	Polonia	Entrenamiento físico de intervalos a intensidad moderada: tres sesiones de 1hr	Cohorte única sin placebo	10 377 ± 756	14 206 ± 1256	aumentó 34% P=0.03	2.3 ± 0.2	-10.8 P=0.01	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	reducción TNF-alfa, p=0.03	

Behavioural and neuroplastic effects of a double-blind randomised controlled balance exercise trial in people with Parkinson's disease	Main: Freddie, Hanna Johansson, Urban Ekman, Alexander V. Lebedev, Ellika Schalling, William H. Thompson. Per: Svenningsson, Martin Lövdén, Alonso Abney, Franziska Albrecht, Hanna Steurer, Breffni Leavy.	2022	95	71 ± 5.9	Masculino (n) = 60	Suecia	Intervención de balance (Hibalance) por 10 semanas.	Hibalance: 48	38,010.80	37,169.40	106.8	2	312	3	26.1	N/A	561 (604.75)	
				711 ± 6.3	Femenino (n) = 35			Control con PD: 47	37,805.30	35,345.60		2	318	3	25.4	N/A	450 (277)	
Effects of nordic walking exercise on gait, motor/non-motor symptoms, and serum brain-derived neurotrophic factor in individuals with Parkinson's disease	Cathy C. Harro, Michael J. Shoemaker, Cassandra M. Coatney, Valerie E. Lentine, Lillian R. Lieffers, Jessica J. Quigley, Shannon G. Rollins, Jonathan D. Stewart, Julie Hall and Sok Kean Khoo	2022	12	67.17 ± 9.19	Masculino (n) = 8 Femenino (n) = 4	Estados Unidos	Caminata nórdica en un periodo de 6 semanas	Indeterminado: 2					63	N/A	27	N/A	N/A	
								34.8	38.7	6.8	2.42	41.16	23	N/A	25	N/A	N/A	
Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor	Jarostaw Marusik, Ewa Żelgowska, Joanna Menoit, Katarzyna Kisiel-Sajewicz, Joanna Majerczak, Jerzy A. Zoladz, Artur Jaskólski and Anna Jaskólska	2015	22	71 ± 10	Masculino (n) = 8	Polonia	Entrenamiento de intervalos cicloergométrico por 8 semanas con 3 sesiones semanales de 1h	Pacientes PD: 11	Aumentó 34%, p = 0.035	2.3 ± 0.72	-26% (5.09 a 3.9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Tono muscular del bíceps braquial en reposo Reducción de la rigidez en un 24% con p < 0.05	
				77 ± 8	Femenino (n) = 14			Pacientes sanos: 11	Redujo 25%, p = 0.009			N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
A randomized trial of individual versus group format exercise and self-management in individuals with Parkinson's disease and comorbid depression	Martha Sajatovic, Angela Iridgel, Ellen M Walter, Curtis M Tatsuoka, Kati Solón-Zimmermann, Riane K. Ramirez, Elisabeth Vetter, Steven A. Gundler, Christina M Whitney, Benjamin J Walter	2017	30	70 ± 7.9	Masculino (n) = 19 Femenino (n) = 11	Estados Unidos	Terapia física EXCEED (enhanced exercise therapy for PD) vs programa de ejercicio y autoeficacia (SGE) por 6 meses	Pacientes EXCEED: 15	26.8	30.0 (38.5)	63.2 (0.001) 12 sem y 11.7 (0.043) 24 sem	<3	33.8, -1.3 (0.39) y -0.7 (0.730) semanas 12 y 24	20.9	22.6	23.2	-0.2 (0.657) sem 12 y -0.4 (0.205) sem 24	334.6 529.9

#	DOI/URL	Título	Autor(es)	Año	Población total (n)	Edad	Sexo	Ubicación geográfica	Eficacia terapéutica									
									Intervención	Cohortes	Neurotrofina administrada*	Escala de Hoehn y Yahr	UPDRS III (reducción)	Depresión (escala especificada*)	Estado cognitivo (escala especificada*)	NMSS (síntomas no motores)	Dosis equivalente de L-Dopa	Tolerabilidad y seguridad
9	https://academic.oup.com/brain/article/142/5/2538/528247	Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease	Alan Whone, Matthias Luz, Mihaela Boca, Max Woolley, Lucy Mooney, Sonali Dharja, Jack Broadfoot, David Cronin, Christian Schroers, Neil U. Barua, Lara Longpre, C. Lynn Barclay, Chris Boiko, Greg A. Johnson, H. Christian Fibiger, Rob Harrison, Owen Lewis, Gemma Pritchard, Mike Howell, Charlie Irving, David	2018	41	55.9 ± 8.8 54.3 ± 7.6	Masculino (n) = 22 Femenino (n) = 19	Reino Unido	Administración intraputamenal de GDNF por 40 semanas	PD intervención: 21 PD placebo: 20	GDNF	2 2.5	Reducción 17.3 ± 17.6% Reducción 11.8 ± 15.8%	N/A N/A	N/A N/A	-15.0 ± 21.2 -7.9 ± 21.2	Bien tolerada, sin efectos adversos	
11	DOI: 10.1002/mds.29262	Practically Defined Off-State Dyskinesia Following Repeated Intraputamenal Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Administration	Katherine Lloyd, Michael Lawton and Alan Whone	2023	41	55.9 ± 8.8 54.3 ± 7.6	Masculino (n) = 22 Femenino (n) = 19	Reino Unido	Administración intraputamenal de GDNF por 40 semanas. Se analizó en retrospectiva la grabación de estos pacientes y se dio un puntaje de discinesia en estado OFF.	PD ausencia de discinesia: 21 PD presencia de discinesia: 20 Ambas en estado OFF	GDNF	N/A	27.7 28.93 OR: 1.01 p=0.715	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	990 (800-1207) 1119 (891-1291) or: 0.97, p=0.651	Bien tolerada, sin efectos adversos
23	http://dx.doi.org/10.3233/JFD-191876	Extended Treatment with Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease	Alan Whone, Mihaela Boca, Matthias Luz, Max Woolley, Lucy Mooney, Sonali Dharja, Jack Broadfoot, David Cronin, Christian Schroers, Neil U. Barua, Lara Longpre, C. Lynn Barclay, Chris Boiko, Greg A. Johnson, H. Christian Fibiger, Rob Harrison, Owen Lewis, Gemma Pritchard, Mike Howell, Charlie Irving, David	2019	41	55.9 ± 8.8 54.3 ± 7.6	Masculino (n) = 22 Femenino (n) = 19	Reino Unido	Se continuó el estudio previamente realizado en estos mismos pacientes por 40 semanas más. La dosis se administró cada 4 semanas.	Intervención 80 semanas: 21 Placebos-intervención 40 semanas: 20	GDNF	2.5 2	36.0 ± 7.7 (26.7 ± 20.7%) 36.3 ± 6.2 (27.6 ± 23.6%)	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	+53 ± 194 mg +289 ± 365 mg	Todos los pacientes presentaron algún efecto adverso, incluyendo
25	DOI: 10.1002/ana.24436	Gene Delivery of Neurturin to Putamen and Substantia Nigra in Parkinson Disease: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial	Barbus, Tiffany L, Baumann, Stewart Factor, Nicholas Boulik, Mark Stacy, Dennis A. Turner, William Marks, Paul Larson, Phillip A. Starr, Joseph Jankovic, Richard Simpson, Ray Watts, Barton Guthrie, Kathleen Poston, Jamie M. Henderson, Matthew Stern, Gordon R. Sisk	2015	51	59.7 ± 5.63 58.7 ± 7.08	Masculino (n) = 32 Femenino (n) = 19	Estados Unidos	Terapia génica de neurtina a través de la inyección de virus asociado a adeno tipo 2 (AAV2) inyectada en putamen bilateral por 15 y 24 meses.	PD intervención neurtina: 23 PD cirugía placebo: 25	Neurtina	2.5 (0.51) 2.5 (0.51)	-5.0 (10.03) -4.5 (9.23)	N/A N/A	N/A N/A	-0.2 (4.31) 2.2 (4.78)	1,163.28 (447.98) 1,208.31 (514.51)	Dos sujetos tuvieron hemorragias cerebrales con síntomas