

Enfermedad de Parkinson: neurodegeneración asociada con el Estrés Oxidativo

Parkinson's disease: neurodegeneration associated with Oxidative Stress

JOSE JORGE FERNÁNDEZ GARCÍA, ISABELLA GRANADOS HINOJOSA.

Universidad Popular del Cesar, Valledupar, Colombia.

Cómo citar este artículo:

Fernández García JJ, Granados Hinojosa I. Enfermedad de Parkinson: neurodegeneración asociada con el Estrés Oxidativo. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2020 [citado]; 15(2):45-52. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>

RESUMEN

Objetivo: describir la asociación entre el estrés oxidativo y la enfermedad de Parkinson.

Desarrollo: se realizó una revisión documental en Bases de Datos Científicas, para esclarecer el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad de Parkinson. Esta es el segundo trastorno neurodegenerativo más común entre las personas mayores de 65 años; está condicionada por un sin número de factores que precipitan su aparición; el estrés oxidativo se destacó como el mecanismo que precede a la muerte neuronal, las mutaciones genéticas en la síntesis de proteínas que reducen las respuestas antioxidantes de la célula, así como la reducción en la función del sistema ubiquitina proteosoma, e inducción de estrés oxidativo por las especies de oxígeno reactivo y la acumulación de radicales libres.

Conclusiones: el enfoque multifactorial persiste como una opción prometedora para entender la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson; la relación que puede existir entre el estrés oxidativo y la teoría priónica, presenta un nuevo panorama alrededor de un posible inicio de la enfermedad de Parkinson lejos del cerebro y la relación factor de riesgo – estrés oxidativo, es uno de los caminos que se pueden tomar para esclarecer el origen de esta enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, estrés oxidativo, radicales libres, disfunción mitocondrial, neurodegeneración.

ABSTRACT

Objetivo: to describe the association between oxidative stress and Parkinson's disease.

Development: a documentary review was carried out in Scientific Databases, to clarify the pathophysiological mechanism of Parkinson's disease. This is the second most common neurodegenerative disorder among people over the age of 65; it is

conditioned by a number of factors that precipitate its appearance; oxidative stress was highlighted as the mechanism that precedes neuronal death, genetic mutations in protein synthesis that reduce the antioxidant responses of the cell, as well as the reduction in the function of the ubiquitin proteasome system, and induction of oxidative stress by reactive oxygen species and the accumulation of free radicals.

Conclusions: the multifactorial approach persists as a promising option to understand the pathophysiology of Parkinson's disease; The relationship that may exist between oxidative stress and prion theory presents a new panorama around a possible onset of Parkinson's disease away from the brain and the risk factor-oxidative stress relationship is one of the paths that can be taken. to clarify the origin of this disease.

Keywords: Parkinson disease, oxidative stress, free radicals, mitochondrial dysfunction, neurodegeneration.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común entre las personas mayores de 65 años.^(1,2) Desde el punto de vista clínico se caracteriza por temblor en reposo, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural y dificultad para caminar,^(3,4,5) con el sello histopatológico de la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, junto con la presencia de los cuerpos de *Lewy* y la *α-sinucleína*.^(6,7) La EP está condicionada por un sin número de factores que precipitan su aparición. En la actualidad, se considera que el estrés oxidativo tiene un papel importante en la patogénia de la EP, este es producto de un desequilibrio entre la producción de las especies reactivas de oxígeno (ERO) y los sistemas antioxidantes.⁽⁸⁾

El estrés oxidativo se asocia con muchas enfermedades neurodegenerativas ya que los procesos fisiológicos implicados en el sistema nervioso central producen una gran cantidad de radicales libres, esto conduce a una pérdida de la homeostasis celular, con la mutación de proteínas como la *α-sinucleína*, *tirosina-hidroxilasa (TH)* y la disfunción mitocondrial;⁽⁹⁾ esto a su vez produce pérdida de la capacidad antioxidante y de la poliubiquitinación, que facilita la agregación y el depósito de proteínas.

En la actualidad, en el mundo se estiman aproximadamente 10 millones de personas con Parkinson, la prevalencia global de la EP varía entre 100-300 por cada 100 000 habitantes y la media de supervivencia de las personas que padecen esta afección es de 11 a 15,8 años, debido a las enfermedades subyacentes que les pueden afectar.⁽¹⁰⁾ La presente investigación tiene como finalidad describir la asociación entre el estrés oxidativo y la EP mediante una revisión documental en bases de datos científicas que esclarecen el mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad.

DESARROLLO

Se realizó una investigación documental, monográfica, con un enfoque hermenéutico interpretativo con un análisis comparativo, de interpretación y estudio detallado de la información encontrada en bases de datos científicas para profundizar en una de las posibles causas de la neurodegeneración en la EP. Es de comportamiento de fase, dado que toda investigación que sugiera aportes teóricos, a partir de un soporte documental y presente conclusiones científicas tiene este comportamiento. El diseño bibliográfico, se fundamenta en la revisión sistemática, rigurosa y profunda del material documental.⁽¹¹⁾ Una vez acumulados diversos datos e ideas fundamentales, se procedió a organizar, registrar y hacer resúmenes de la información seleccionada.

La Enfermedad de Parkinson y el estrés oxidativo

La EP es un trastorno degenerativo progresivo que se caracteriza por la pérdida de neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra y por la presencia de cuerpos de Lewy en dicha sustancia y el locus coeruleus.⁽¹²⁾ El estrés oxidativo, es el resultado de una pérdida del balance pro oxidante/antioxidante celular, provocando la alteración, de los sistemas fisiológicos clave, para el mantenimiento de la homeostasis, entre ellos, el sistema inmune que activa procesos inflamatorios crónicos asociados con la edad (envejecimiento).^(13,14) El envejecimiento, uno de los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad de Parkinson, es la consecuencia de la acumulación del daño oxidativo en las biomoléculas, causada por la elevada reactividad de los radicales libres y las ERO, producidas en todas las células, de forma especial en las mitocondrias y orgánulos en los que es utilizado de manera necesaria el oxígeno en el metabolismo oxidativo.^(14,15) La formación excesiva de ERO supera la capacidad de los sistemas antioxidantes, conduciendo a un desequilibrio entre las especies pro oxidante/antioxidante, y finalmente desencadenando el

conocido estrés oxidativo, condición totalmente hostil para las neuronas dopaminérgicas.

Múltiples investigaciones abordadas en esta revisión evidencian la influencia del estrés oxidativo en la aparición de la EP. Es preciso resaltar, que la EP no tiene una causa específica, es multifactorial, lo que indica una interacción entre los factores de riesgo extrínsecos (modificables), como los factores ambientales, los estilos de vida y los hábitos alimenticios e intrínsecos (no modificables), como los factores genéticos, la edad, la raza y el sexo, que predisponen a la aparición de la enfermedad en dependencia del tiempo de exposición a los factores enunciados con anterioridad; cada factor potencia a otro y aumenta la probabilidad de presentarse la EP.^(16,17) Sin embargo, en varios de los artículos revisados se expresa como por la acción de los radicales libres se crean mutaciones en la síntesis de macromoléculas como las proteínas,⁽¹³⁾ y estas a su vez son las responsables de formar fibrillas similares a las amiloides, conocidos como cuerpos de Lewy, que al acumularse tienen un efecto neurotóxico.⁽¹⁸⁾

Al presente se conocen cinco tipos de genes relacionados con las causas de la EP:

- *SNCA (PARK1)* que codifica para la *α-sinucleína*
- *PARKIN (PARK2)* que codifica a Parkin
- *PINK1 (PARK6)* que codifica para la enzima fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (*PTEN*) inducida putativo cinasa 1 (*PINK1*)
- *DJ-1 (PARK7)* que codifica la proteína *DJ-1*
- *LRRK2 (PARK8)* que codifica la cinasa 2 repetida rica en leucina (*LRRK2*)

El *SNCA* codifica una proteína llamada *α-sinucleína*,⁽¹⁹⁾ caracterizada por ser soluble, desplegada y que se encuentra en el citosol o membranas lipídicas de las células, que, aunque no se conocen con exactitud sus funciones fisiológicas, se evidencia su inclusión como neurotransmisor dentro de algunos orgánulos celulares. Las mutaciones erróneas de esta proteína pueden causar la EP autosómica dominante. Estas multiplicaciones genómicas de *SNCA* están vinculadas con la EP familiar; y la edad de su inicio, su duración y gravedad están relacionadas con el número de copias de este gen. Esta *α-sinucleína* mal plegada son los principales componentes de los cuerpos de *Lewy*, presentes como características principales del Parkinson. El aumento esporádico de la *α-sinucleína* está ligado con la depleción nigrostriatal de la dopamina.⁽²⁰⁾

La acumulación de proteínas dañadas en las neuronas con la edad, se relaciona con aductos oxidativos causados por las ERO, y frente a este aumento se requieren vías de degradación de proteínas deficientes (sistema ubiquitina proteosoma), pero la ausencia de estas vías, contribuye al acumulo de proteínas perjudiciales (como *α-sinucleína*), que puede favorecer la pérdida neuronal.⁽²¹⁾

Asimismo, las mutaciones de *DJ-1 (PARK7)*, reducen la respuesta antioxidante de las células y agravan el estrés

oxidativo. La gran mayoría de los genes intervienen en procesos fisiológicos celulares, especialmente en la mitocondria, que garantiza la homeostasis en las funciones de este orgánulo, pero sus modificaciones o mutaciones erróneas generan la aparición de otros compuestos y moléculas tóxicos para la célula y desencadenan los procesos descritos con anterioridad. El estrés oxidativo aparece como un punto de convergencia de múltiples vías que subyacen a la patogénesis de la EP y tiene un papel central en la progresión crónica de esta enfermedad.

Está documentado que la mutación del ADN mitocondrial genera disfunción mitocondrial y el aumento de los iones de calcio y originan la activación de enzimas que provocan apoptosis en las neuronas. Se entiende que la disfunción mitocondrial puede causar ERO, que bajo el estrés oxidativo pueden producir radicales libres reactivos dañinos para las proteínas, los lípidos y ácidos nucleicos. Este mecanismo precede a la muerte neuronal en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas⁽²²⁾ (Figura 1) El día de hoy, muchos estudios sugieren que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo tienen un papel importante en la neurodegeneración dopaminérgica de la EP.

Junto con el metabolismo de la dopamina, se crea una serie de radicales de oxígeno.^(23,24) La acumulación de la dopamina en el citoplasma genera el mal funcionamiento de las vesículas sinápticas lo que ocasiona un estrés oxidativo adicional, potenciando el estrés ocasionado por la producción de las ERO en las mitocondrias.⁽²¹⁾

El protector principal de estas neuronas dopaminérgicas frente al estrés oxidativo es el transportador de la dopamina (DAT). La expresión del DAT disminuye con la edad en el nivel dorsal del sistema nervioso, lo que explica la susceptibilidad

de las neuronas dopaminérgicas en la EP. El cambio en la concentración de hierro en estas neuronas afecta la función mitocondrial, exagera la disfunción mitocondrial y conduce a la pérdida de neuronas.⁽²¹⁾

El sistema ubiquitina proteosoma requiere de energía para llevar a cabo la proteólisis en cualquier etapa de la ubiquitinización, para lo cual requiere ATP y debido a la disfunción mitocondrial hay una baja producción de este, lo que crea una vulnerabilidad de las neuronas, sobre todo en las células gliales, que, frente a cualquier elemento tóxico, genera la muerte celular. El sistema ubiquitina proteosoma (UPS) tiene una reducción cualitativa en el envejecimiento, además está demostrado que la inhibición o disfunción de este sistema, en especial el proteosoma, causa la neurodegeneración e inclusiones de cuerpos de Lewy.^(21,25)

Los factores ambientales, como el uso de pesticidas están relacionados con el desarrollo de la EP. El uso accidental de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3-tetrahidropiridina), un subproducto sintético e ilícito de la heroína, que conduce a la aparición de manifestaciones clínicas indistinguibles de la EP, conocidas como parkinsonismo;⁽²⁰⁾ el uso de pesticidas y herbicidas por la agroindustria se relacionan con la aparición de la esta enfermedad. El Paraquat es un herbicida común, tiene una gran similitud estructural con el componente activo de la MPTP (MPP +), lo cual conduce a pensar que este herbicida puede ser un neurotóxico dopaminérgico y que por tal razón induce a la EP. Estas toxinas ambientales (MPTP, rotenona, el paraquat y 6-OHDA), pueden inducir estrés oxidativo directa o indirectamente, al interactuar con los defectos genéticos asociados con el Parkinson (es decir, las mutaciones en SNCA PARKIN, PINK1, DJ-1, y LRRK2).

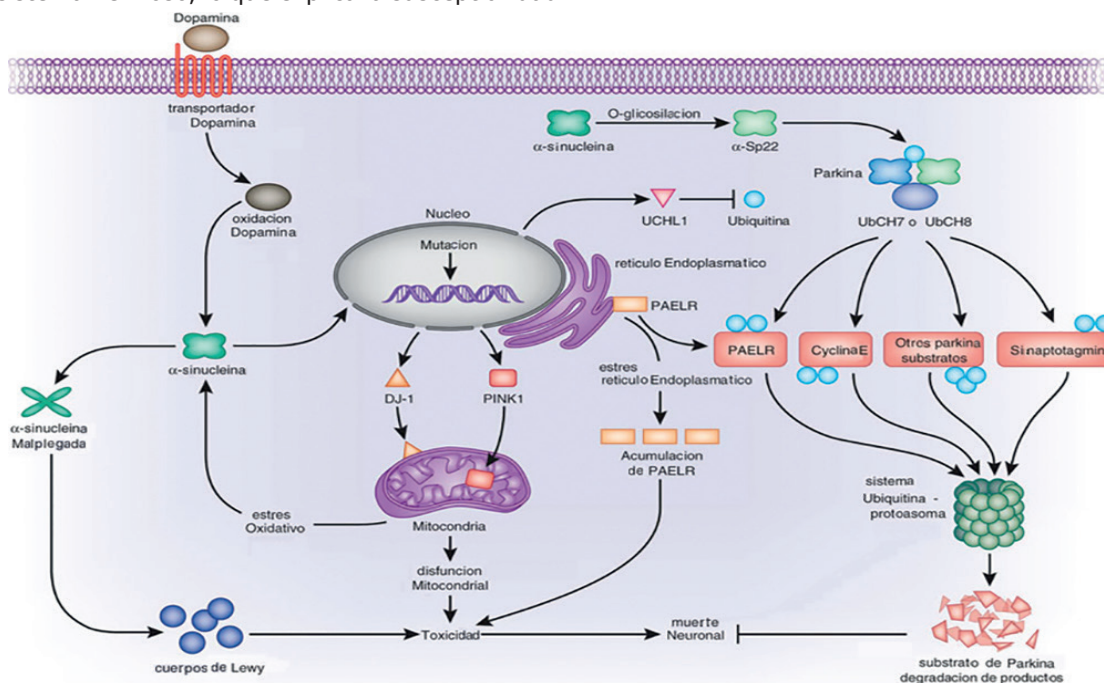


Figura 1. Resumen esquemático de mecanismos e interacciones etiopatogénicas en las células dopaminérgicas de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson.

La muerte celular puede ser causada por la agregación de *α-sinucleína*, y por la disfunción del sistema lisosomal o proteosomal (que no se muestra) y la reducción de la actividad mitocondrial. Las mutaciones génicas están asociadas con deficiencia de uno o varios de estos mecanismos. Además, los cambios secundarios (que no se muestra) como excitotoxicidad y la inflamación suelen desempeñar un papel relevante en la degeneración neuronal progresiva. *A-Sp22*, una forma desglucosilada de 22-kilodalton de la *α-sinucleína*; *PAELR*, (*parkina* asociada al receptor que semeja al receptor de endotelina); *UbCH7*, conjugado de la enzima *ubiquitina 7*; *UbCH8*, conjugado de la enzima *ubiquitina 8*; *UCHL1*, *hidrolasa ubiquitina carboxilo terminal L1*.⁽²⁶⁾ La *Ubiquitina* marca a la proteína a degradar, uniéndose a través de acción enzimática a un sustrato de proteína para su posterior degradación en el proteosoma, en el que se reconoce y degradan proteínas lesionadas o mal plegadas (sistema ubiquitina proteosoma). La acción repetitiva de unión de ubiquitina a un sustrato, genera la poliubiquitina, que es el marcador o señal que reconoce el proteosoma para iniciar la degradación de proteínas mal formadas (en el caso de la EP, proteínas que han sido mutadas por un gen, o que por estrés genera disfunción en las proteínas bien formadas). En el caso de la *parkina* (proteína que juega un papel fundamental en la unión de ubiquitina a proteínas específicas como marcador para la degradación de la misma), su mutación suele impedir la unión a la *ubiquitina*, con posterior acúmulo de sustratos de *parkina*, que desencadena la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas.

Según Campdelacreu, en tres estudios de caso control se evidencia la asociación entre los niveles altos de colesterol y el bajo riesgo de la EP. Para el tratamiento de los altos niveles de colesterol se usan las estatinas, estas poseen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, que ocasionan un efecto protector en las neuronas, otros estudios confirman el riesgo bajo de EP en los grupos de edades entre 71–75 años de ambos sexos, con niveles altos de colesterol, pero en los pacientes menores de 55 años se evidencia un riesgo elevado que disminuye al recibir tratamiento con estatinas.⁽²⁷⁾

Además, se cree que los efectos del envejecimiento causan una cascada de factores estresantes dentro de la sustancia negra que debilita las neuronas y su capacidad para responder a daños adicionales aparecidos durante la EP. Además, la disfunción mitocondrial y las alteraciones en las vías de degradación de las proteínas, son mucho más perjudiciales para las neuronas del sistema nervioso central (SNC) que para las neuronas en otras partes del cerebro.⁽⁷⁾

Ahora, las características sociodemográficas tienen un papel importante en la exposición a los factores de riesgo y el posterior desencadenamiento de los mecanismos patológicos (como el estrés oxidativo). Un ejemplo palpable se expresa en un estudio realizado en una población de Taiwán, expuesto a la contaminación del aire. Dicha investigación afirma que la contaminación atmosférica, incrementa el riesgo de la inflamación neuronal, la neurotoxicidad y el estrés oxidativo (mecanismo ya asociado con la neurodegeneración); metales como el

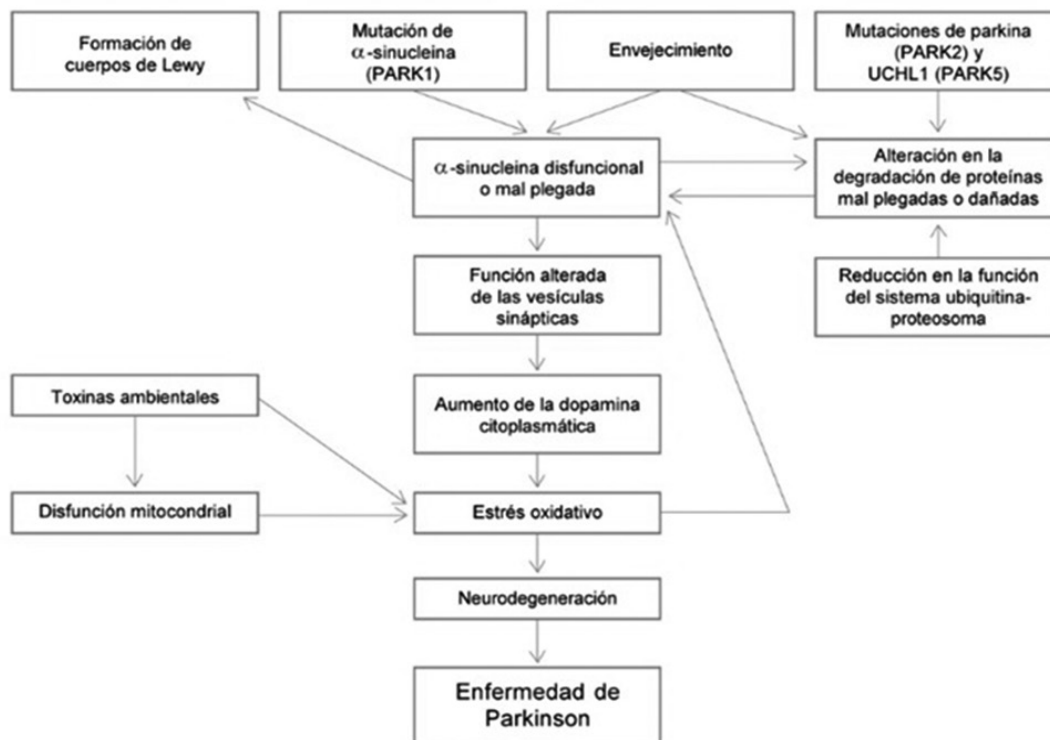


Figura 2. Resumen esquemático de mecanismos e interacciones etiopatogénicas en las células dopaminérgicas de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson.

plomo, el cobre y el manganeso, contribuyen al desarrollo de la EP. De igual importancia, se identifican como factores predisponentes de la EP, los contaminantes ambientales relacionados con el tráfico como el óxido de nitrógeno y el CO₂ ya que la exposición a estos, puede inducir estrés oxidativo. Igualmente, existen evidencias de estudios realizados, en los que, partículas ultrafinas pueden llegar al cerebro y actuar como neurotóxicas y causar inflamación. Estos procesos neuroinflamatorios, desencadenan a su vez estrés oxidativo, con posterior apoptosis neuronal y muerte celular dopaminérgicas.^(28,29,30)

En definitiva, un estudio realizado en Estados Unidos admite que la anemia en las primeras etapas de la vida se asocia con el desarrollo de la EP en la vida adulta, haciéndose más evidente cuando se diagnostica la anemia 20–29 años antes del inicio de la EP.⁽³¹⁾ El mecanismo fisiopatológico descrito, consiste en que los eritrocitos de los pacientes con EP muestran una reducción de la superóxido dismutasa y actividad glutatión peroxidasa y un aumento de la peroxidación lipídica,⁽¹³⁾ que al final desencadena estrés oxidativo.

Al igual que las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, los eritrocitos expuestos a un exceso de estrés oxidativo sufren eritropoyesis y causan anemia. Otro factor asociado con la anemia en la EP es la deficiencia del hierro que afecta la eritropoyesis y aumenta la eritropoyesis, y afecta la recaptación de dopamina. Está documentado que el aumento de los niveles séricos del hierro, se asocia con un menor riesgo de EP.⁽³¹⁾

La figura 2 muestra un resumen sobre la hipótesis actual en la patogénesis de la Enfermedad de Parkinson.⁽³²⁾

Un punto clave en la búsqueda de entender cómo el estrés oxidativo induce todas las respuestas descritas con anterioridad, es comprender el comportamiento de ciertas toxinas ambientales y de los traumatismos cerebrales. Ambos producen lesiones neuronales, que inducen estrés por daño en las mitocondrias, con inflamación del SNC, seguido por el compromiso de los mecanismos de defensa neuronales.⁽²⁰⁾ Esta relación causa-efecto es un claro ejemplo de cómo algunos factores ambientales pueden activar a las microglías, con la producción de radicales libres, moléculas citotóxicas que, potenciadas o activadas por las reacciones inflamatorias o las neuronas lesionadas, pueden impulsar un proceso neurodegenerativo progresivo.⁽³³⁾

Asimismo, el SNC al momento de llevar a cabo los procesos fisiológicos, consume gran cantidad de oxígeno, generándose en grandes cantidades las ERO.⁽⁸⁾ Ante el desbalance o pérdida del equilibrio interno y la poca disponibilidad de antioxidantes (en relación con la gran cantidad de ERO) la exposición a factores ambientales⁽³⁴⁾ que vuelvan susceptible el SNC (pesticidas y alimentación rica en ácidos grasos poliinsaturados) y la permeabilidad o no de la barrera hematoencefálica (BHE) ante algunos antioxidantes, desencadenan lo que hoy se conoce como estrés oxidativo.

Esta situación genera daños a nivel estructural y funcional, sobre todo en las proteínas, dando paso a la formación de los cuerpos de Lewy y la *α-sinucleína*, que son marcadores histopatológicos con un papel importante en la patogénesis de la EP. La diferenciación en cuanto a la función que desempeñan las neuronas de las diferentes estructuras del SNC es única e irremplazable, por lo cual es susceptible o vulnerable al estrés oxidativo de una manera diferente, por ejemplo, las neuronas piramidales del hipocampo,⁽³⁵⁾ al igual que sus mecanismos antioxidantes varían. Es por esto, que algunos tratamientos con antioxidantes en pacientes con EP, señalan resultados negativos o nulos frente al avance de la enfermedad,⁽⁸⁾ ya que intervienen varios factores como la selectividad de la BHE, que frente algunos antioxidantes es muy alta y hace casi imposible el paso de estos hacia las células neuronales (en el caso por ejemplo de antioxidantes como la vitamina E) y la especificidad del antioxidante ante el grupo de neuronas que presenten vulnerabilidad al estrés oxidativo.

Teniendo en cuenta el mecanismo descrito con anterioridad, se pueden potenciar esas características antioxidantes de las células a través de la modificación de algunos factores ambientales, dentro de los cuales están la alimentación, los alimentos ricos en antioxidantes (Vitaminas A, E y C)⁽¹²⁾ y que de alguna manera son factores protectores frente a la presencia de algunos de los agentes causales de la EP.

Por otra parte, el estudio taiwanés⁽³⁰⁾ llevado a cabo en un lugar que posee sus propias características sociodemográficas, tiene como principales fuentes de contaminación atmosférica las emisiones industriales y centrales eléctricas a base de carbón. Aunque no hay evidencia que el carbón pueda influir directamente en la EP, si están descritos los mecanismos por los cuales el carbón se convierte en un elemento con compuestos tóxicos para el organismo, ya que no solo el polvillo que arroja es ultrafino y puede penetrar barreras como la piel y las membranas celulares, sino que también está descrito que esas partículas ultrafinas pueden generar ERO, descritos como un componente detonante para que se produzca el estrés oxidativo y la posterior muerte neuronal.

Prospectivas de Parkinson. Un inicio lejos del cerebro

La EP no solo es un trastorno neurodegenerativo del SNC, sino que afecta el sistema nervioso entérico (SNE) que regula la actividad nerviosa de los intestinos.⁽³⁴⁾ Esta degeneración afecta el puente o eje que existe entre el cerebro–intestino,^(36,37) mediado por el nervio vago^(38,39) y el bulbo olfatorio. Sin embargo, detalles como que el SNE y el bulbo olfatorio son puertas de entrada al medio ambiente, no se pueden perder de vista, si se tiene en cuenta que los primeros síntomas en aparecer son los premotores, como el estreñimiento^(40,41,42,43) y posterior los motores cuyo mecanismo está relacionado con la degeneración dopaminérgica nigroestriatal es posible que la EP comience en el SNE.⁽⁴⁴⁾ Esta razón, puede fundamentar la aparición de los síntomas premotores primero y décadas después los síntomas motores.^(43,36) Sobre esta base y la evidencia

investigativa, es probable que la patogénesis de la EP esté mediada por factores ambientales, conociendo la puerta de entrada que se explicó anteriormente.

No obstante, es preciso aclarar que la EP presenta un polipéptido amiloidogénico,⁽⁴⁵⁾ la *α-sinucleína*, que puede llegar a comportarse de manera similar a los priones, es decir, que tiene la capacidad de propagarse y extender el proceso neurodegenerativo de célula en célula, afectando las proteínas⁽⁴⁶⁾ Estas proteínas, en especial la *α-sinucleína*, se propaga a través del SNE hacia el SNC por transmisión transináptica de célula en célula (teoría priónica) hasta llegar al cerebro, afectando la actividad mitocondrial, y, por consiguiente, generando estrés oxidativo. El enfoque multifactorial se mantiene como una opción prometedora para entender la fisiopatología de la EP; la relación que puede existir entre el estrés oxidativo y la teoría priónica, presenta un nuevo horizonte en el largo camino por esclarecer la etiopatogenia de la EP; por lo cual, es necesario profundizar en el estudio de un posible inicio de la EP lejos del cerebro.

CONCLUSIONES

La EP hasta el momento es una enfermedad incurable, con tratamientos paliativos que minimizan los signos y síntomas,

cuya causa aún es indefinida. La relación factor de riesgo-estrés oxidativo, es uno de los caminos que se pueden tomar para esclarecer el origen de esta enfermedad. Es necesario adelantar investigaciones de cómo los factores de riesgo ocupacionales y contaminantes en determinados espacios geográficos pueden inducir respuestas neurodegenerativas e inflamatorias, desencadenantes de la EP, y confirmar o descartar una eventual relación entre el estrés oxidativo y la contaminación industrial. La asociación entre los niveles altos de colesterol y el bajo riesgo de la EP, guarda una relación directa entre las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las estatinas y no del consumo de grasas poliinsaturadas que generan a su vez estrés oxidativo. De esta manera, se pueden adelantar estudios sobre el carácter antioxidante de estos medicamentos, potenciando su "efecto" neuroprotector, siendo una futura herramienta para la prevención y control de la EP. El enfoque multifactorial persiste como una opción prometedora para entender la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson; la relación que puede existir entre el estrés oxidativo y la teoría priónica, presenta un nuevo panorama alrededor de un posible inicio de la enfermedad de Parkinson lejos del cerebro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pretorius E, Swanepoel A, Buys A, Vermeulen N, Duim W, Kell D. Eryptosis as a marker of Parkinson's disease. *Aging*. 2014; 6 (10): 788-819 <https://doi.org/10.18632/aging.100695>
2. Xu J, Gong DD, Man CF, Fan Y. Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review. *Acta neurologica Scandinavica*. 2014; 129:71-79.
3. Pavón Fuentes N, Lorigados Pedre L. Neuroinflamación y Enfermedad de Parkinson. *Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]*. 2019 [citado]; 14(3):44-49. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>
4. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2018;33(10):1601-8.
5. Díaz Hung ML. Ética en las neurociencias. La investigación con células madre en la enfermedad de Parkinson. *Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]*. 2019 [citado]; 14(1):68-76-. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>
6. Saracchi E, Fermi S, Brighina L. Emerging candidate biomarkers for Parkinson's disease: a review. *Aging Dis*. 2014;5(1):27-34. doi: 10.14366/AD.2014.050027.
7. Bu X, Wang X, Xiang Y, Shen L, Wang Q, Liu Y, et al. The association between infectious burden and Parkinson's disease: A case-control study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.05.015>.
8. Díaz M, González M. El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? [Oxidative stress in neurological diseases: Cause or effect?]. *Neurología*. 2014; 29 (8): 451- 452.
9. Mandal PK, Tripathi M and Sugunan S. Brain oxidative stress: detection and mapping of anti-oxidant marker 'Glutathione' in different brain regions of healthy male/female, MCI and Alzheimer patients using non-invasive magnetic resonance spectroscopy. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012; 417:43-48.
10. Marín D, Carmona H, Ibarra M, Gámez M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento [Parkinson disease: pathophysiology, diagnosis and treatment]. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2018; 50(1): 79-92. doi: 10.18273/revsal.v50n1-2018008.
11. Palella S, Martins F. Metodología de la investigación cuantitativa. 3ra Ed. Caracas: FEDUPEL; 2010.
12. Niedzielska E, Smaga I, Gawlik M, Oniczewski A, Stankowicz P, Pera J, Filip M. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*. 2016; 53: 4094-4125. DOI 10.1007/s12035-015-9337-5
13. Romero Fragueta, ME. Ética en las neurociencias. La contribución del estrés oxidativo en los procesos de aprendizaje y memoria. *Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]*. 2019 [citado]; 14(1):77-85. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>
14. Romero Cabrera Á, Amores-Hernández L. El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. *Medisur*. 2016; 14(5):1-9. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3280>
15. De la Fuente M. Role of the immune system in aging. *Inmunología*. 2008; 27 (4): 176-191. DOI: 10.1016/S0213-9626(08)70066-0
16. Kalia L, Lang A. Parkinson's Disease. *The Lancet*. 2015; 386 (9996): 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)

17. Fernández J, Granados I, Mejía L, Vergara O, Aviles C. *Fattori di Rischio del Morbo di Parkinson: Letteratura scientifica comparata alle cartelle cliniche. Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)*. 2019; 2(2): 23 – 34.
18. Kalia L, Lang A. *Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. Nature Reviews Neurology*. 2016; 12: 65-66. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.249>
19. Coppede F. *Genetics and Epigenetics of Parkinson's Disease. The Scientific World Journal*. 2012; 2012: 1-12. doi:10.1100/2012/489830
20. Gao H, Hong J. *Gene-environment interactions: Key to unraveling the mystery of Parkinson's disease. Progress in Neurobiology*. 2011; 94: 1-19.
21. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. *Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? Ageing Research Reviews*. 2014; 14: 19 – 30.
22. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K. *Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan. Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 288: 117- 122.
23. González Hernández T, Cruz-Muros I, Afonso-Oramas D, Salas-Hernandez J, Castro-Hernandez J. *Vulnerability of mesostriatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease. Frontiers in Neuroanatomy*. 2010;4 (140): 1-14 <https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00140>
24. Díaz Hung M, González M, Blanco L. *El sistema antioxidante del glutatión en la etiopatología de la disfunción nigro-estriatal. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2015; 34(2):168-186
25. Garcia González P, Cabral-Miranda F, Hetz C, Osorio F. *Interplay Between the Unfolded Protein Response and Immune Function in the Development of Neurodegenerative Diseases. Frontiers in immunology*. 2018; 9:2541.
26. Obeso J, Rodríguez M, Goetz C, Marin C, Kordower J, Rodríguez M, et al. *Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. Nature Medicine*. 2010; 16(6):653-661. DOI: 10.1038/nm.2165
27. Campdelacreu J. *Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales [Parkinson's disease and Alzheimer disease: environmental risk factors]. Neurología*. 2014; 29 (9): 541 – 549.
28. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. *Alpha-synuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. Neurobiology of disease*. 2018; 109:249-57.
29. Kaur D, Lee D, Ragapalan S, Andersen JK. *Glutathione depletion in immortalized midbrain-derived dopaminergic neurons results in increases in the labile iron pool: implications for Parkinson's disease. Free Radic Biol Med*. 2009;46(5):593-598.
30. Lee P, Liu L, Sun Y, Chen Y, Liu C, Li C, et al. *Traffic-related air pollution increased the risk of Parkinson's disease in Taiwan: A nationwide study. Environment International*. 2016; 96: 75 – 81.
31. Hong C, Huang Y, Liu H, Chiou H, Chan L, Chien L. *Newly Diagnosed Anemia Increases Risk of Parkinson's disease: A Population-Based Cohort Study. Scientific Reports*. 2016: 1-7.
32. Halfon M. *Patogénesis de la Enfermedad de Parkinson. Sociedad Neurológica Argentina*. 2017. Disponible en: http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/172/Patogenesis_de_la_enfermedad_de_Parkinson.pdf
33. Li D, Song X, Huang H, Huang H, Ye Z. *Association of Parkinson's disease-related pain with plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, and tumour necrosis factor- α . Neuroscience letters*. 2018; 683:181-4.
34. Klingelhoefer L, Reichmann H. *Pathogenesis of Parkinson disease the gut brain axis and environmental factors. Nature Reviews Neurology*. 2015; 11: 625 - 636. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.197>
35. Wang X, Michaelis E. *Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. Front Ag Neurosci*. 2010; 12:12.
36. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. *Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: A Danish nationwide cohort study 1977-2014. Gut*. 2019; 68:18-24. doi:10.1136/gutjnl-2017-315666
37. Houser M, Tansey M. *The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? NPJ Parkinson's Disease*. 2017;3: 1-9. doi:10.1038/s41531-016-0002-0
38. Braak H, de Vos R, Bohl J, Tredici K. *Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. Neuroscience Letter*. 2006; 396 (1): 67-72. DOI:10.1016/j.neulet.2005.11.012
39. Brudek T. *Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. Journal of Parkinson's Disease*. 2019; 9 (s2): S331-S334. DOI:10.3233/JPD-191729
40. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. *Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. The Lancet Neurology*. 2014; 14: 57-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
41. Walter U, Kleinschmidt S, Rimmele F, Wunderlich C, Gemende I, Benecke R, et al. *Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. Journal of Neurology*. 2013; 260 (12): 3077-85. DOI:10.1007/s00415-013-7125-6
42. Postuma R, Gagnon J, Pelletier A, Montplaisir J. *Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Movement Disorders*. 2013; 28 (5): 597-604. DOI:10.1002/mds.25445
43. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. *Non-motor features of Parkinson disease. Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18 (7):435-450. doi:10.1038/nrn.2017.62
44. Clairembault T, Visonneau L, Neunlist M, Derkinderen P. *Enteric glial cells: New players in Parkinson's disease?. Movement Disorders*. 2015;30 (4): 494-498. <https://doi.org/10.1002/mds.25979>
45. Friedland R. *Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 45: 349-362. DOI: 10.3233/JAD-142841
46. Toro G, Sierra U, Gómez L. *Prion Theory- Prion Diseases. Acta Neurológica colombiana*. 2015; 31: 101-112.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución a la teoría: Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Dirección para la correspondencia: Lic. Jose Jorge Fernández García. Universidad Popular del Cesar, Valledupar, Colombia

Correo electrónico: jose_jorge94@hotmail.com

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

