



## Enfermedades neurológicas y su tratamiento

### Retos pendientes de la farmacología

A. Domínguez Monedero y F. Goñi de Cerio

GAIKER IK-4

El envejecimiento de la sociedad produce una mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas. Los tratamientos clásicos no resultan efectivos, por lo que, para poder tratar las afecciones neurológicas, los fármacos deben diseñarse para ser capaces de atravesar esta barrera, o bien facilitar su entrada mediante el uso de sistemas de liberación

#### PALABRAS CLAVE

Afecciones neurológicas, barrera hematoencefálica, permeabilidad, sistemas de liberación de fármacos, nanotecnología

A growing elderly population implies an increase in neurological diseases. Conventional treatments used to treat the mentioned diseases are frequently ineffective. To be effective, drugs could be designed to be able to cross the blood brain barrier or to facilitate the therapeutic agents' entry into the central nervous system

#### KEYWORDS

Neurological affections, blood-brain barrier, permeability, systems of liberation of medicaments, nanotechnology

#### ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Desconcierto, nostalgia, rabia y miedo. Esta es la realidad que deben afrontar muchas personas afectadas por la enfermedad del Alzheimer. A partir de los 40 años de edad el cerebro humano comienza a deteriorarse [1], donde ciertas funciones del cerebro, como la memoria, el razonamiento y la comprensión, comienzan a fallar. La causa principal de la aparición de enfermedades neurológicas, como el Alzheimer, es la pérdida paulatina de las neuronas en diferentes regiones del cerebro. Esta pérdida origina los signos y síntomas neurológicos y neuropsicológicos característicos de cada una de las diferentes enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central (SNC).

El cerebro actúa como un órgano eléctrico mediante impulsos nerviosos que se propagan a través de las neuronas, células extremadamente especializadas cuya función, básicamente, es transmitir impulsos nerviosos. A los 86 billones de células neuronales existentes en el cerebro se suman otros 84 billones de células no neuronales, las células de la glía [2]. Encontramos cuatro tipos de células gliales: las células ependimarias, implicadas en la formación del líquido cefalorraquídeo; los oligodendrocitos, encargados de producir la mielina en el SNC; la microglía, células fagocíticas, y, por último, los astrocitos, células de sostén para las neuronas. Entre las diversas funciones indicadas, la astrogliá estimula además la formación de la barrera hematoencefálica (BHE), estructura de vital importancia para el cerebro.

La BHE es una formación densa de células endoteliales, las cuales conforman el interior de los vasos sanguíneos y capilares del cerebro. La diferencia que tienen estos capilares que componen la BHE con respecto al resto de vasos que recorren el cuerpo humano es la sobre-especialización que han adquirido debido a la influencia que tienen sobre ellos los astrocitos, así como las neuronas y los pericitos. La BHE actúa protegiendo al cerebro de los posibles elementos extraños o sustancias tóxicas, impidiendo su paso al cerebro, al tiempo que posibilita el paso de todos los compuestos necesarios, como nutrientes y oxígeno. En definitiva, permite el intercambio entre el cerebro y el resto del organismo, pero de una forma muy específica y regulada. Esta especialización tan alta que presenta la BHE tiene una serie de implicaciones que, a nivel farmacológico, son negativas, ya que fármacos que podrían ser muy útiles y eficaces contra enfermedades del SNC no pueden atravesar esta barrera y, por lo tanto, pierden toda su efectividad [3].

Cada enfermedad neurológica tiene una etiología, al igual que unas características y afecciones muy diversas, por lo que el tratamiento de cada enfermedad será muy dispar. Entre las diferentes y múltiples enfermedades del sistema nervioso central destacan la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, las enfermedades cerebrovasculares, la migraña y otras cefaleas, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, las infecciones neurológicas, los tumores cerebrales, las afecciones traumáticas del sistema nervioso, como los traumatismos craneoencefálicos o los trastornos neurológicos causados por la desnutrición (Figura 1) [4].

Las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad, como puede ser el Parkinson o el Alzheimer, se caracterizan por un deterioro funcional progresivo de las capacidades, ya sean motoras o de memoria, respec-

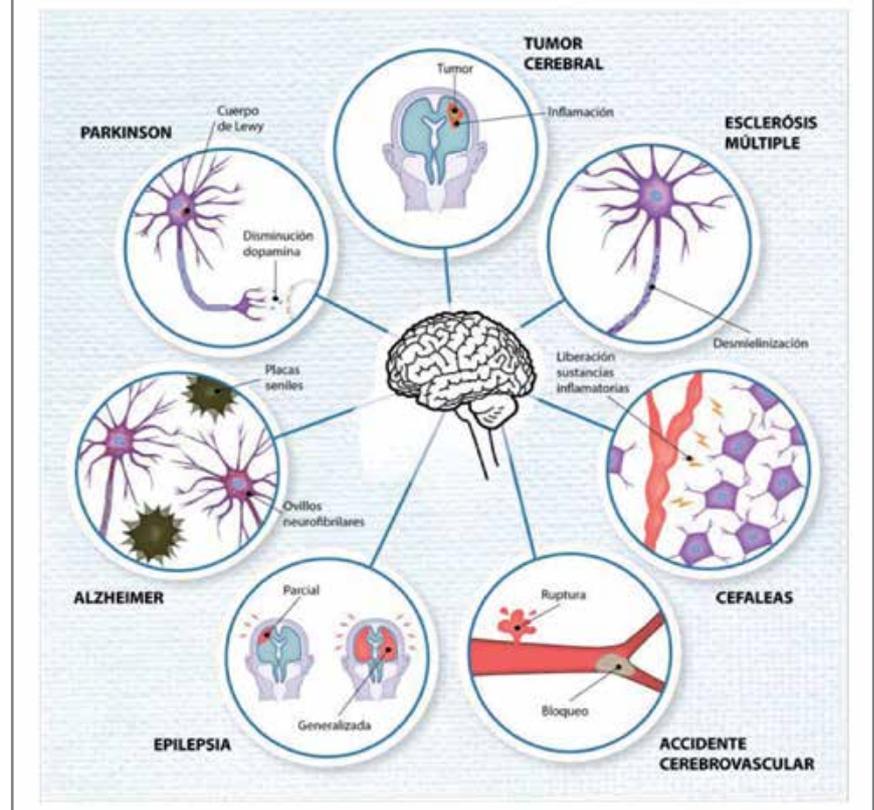
tivamente. En el caso del Parkinson se produce una importante pérdida neuronal que imposibilita, de una manera irreversible, la curación del paciente, debido, principalmente, a la pérdida de neuronas dopaminérgicas, así como la aparición de los cuerpos de Lewy. Los actuales tratamientos tratan de reducir la velocidad de progresión de la enfermedad, controlar los síntomas y los efectos secundarios derivados de los fármacos que se usan para combatirla [5]. La dopamina no puede administrarse

directamente, ya que no puede pasar la BHE, por lo que se utilizan una serie de fármacos que favorecen la producción de dopamina, como sustancias anticolinérgicas o inhibidores de la acetilcolina en fases iniciales, y, en casos más avanzados, se utiliza la levodopa.

Por otro lado, en la enfermedad del Alzheimer el cerebro con esta patología se atrofia debido a la acumulación de dos proteínas en mal estado;  $\beta$ -amiloide y Tau. La primera se acumula alrededor de las neuronas for-

Fármacos que podrían ser muy útiles y eficaces contra enfermedades del SNC, no pueden atravesar la BHE y, por lo tanto, pierden toda su efectividad

**Figura 1.** Representación gráfica de las principales características de las enfermedades más comunes del sistema nervioso central, entre las cuales destacan la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, los accidentes cerebrovasculares, las cefaleas, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y los tumores cerebrales



mando placas seniles, mientras que la segunda se agrega en su interior formando ovillos neurofibrilares. La acumulación de estas dos proteínas acaba produciendo una pérdida de neuronas. Por el momento, al igual que para la enfermedad de Párkinson, no existe ningún tratamiento que revierta el proceso de degeneración que comporta esta enfermedad [6]. Sin embargo, sí se dispone de algunos fármacos que pueden retrasar la progresión de la patología como inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Por otro lado, dentro de los tumores cerebrales, los gliomas son de especial interés. Este tipo de tumores son los más habituales, representando casi el 80% de los tumores primarios. Además, estos son muy agresivos y de muy difícil tratamiento, pudiendo reducir la esperanza de vida del paciente a pocos meses. El tratamiento de los tumores cerebrales es algo complicado y muy variable, según el tipo de tumor y su localización en el cerebro. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia, o una combinación de éstas [7].

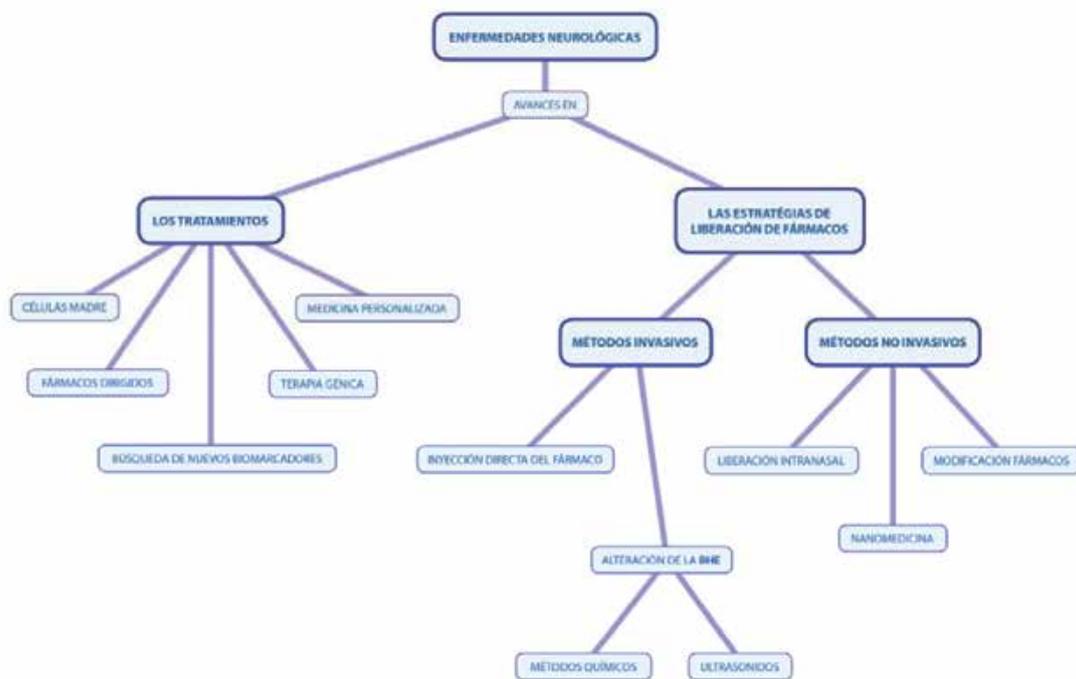
Por último, otra enfermedad muy común es la epilepsia, la cual es la predisposición a sufrir crisis epilépticas, de manera recurrente. Hay muchas formas diferentes de tratar la epilepsia. Los tratamientos actuales, la medicación, la cirugía y una dieta alimenticia específica pueden controlar los ataques en aproximadamente un 80% de los pacientes con epilepsia. Sin embargo, el 20% restante de los pacientes epilépticos tienen ataques que no se pueden tratar adecuadamente con los medios disponibles actualmente. A lo largo de las últimas décadas la ciencia y la medicina han avanzado considerablemente para tratar de evitar o minimizar las diferentes enfermedades del SNC. Para ello se buscan tratamientos que puedan atravesar la BHE y liberar los agentes terapéuticos al cerebro (Figura 2).

Estas estrategias están basadas bien en métodos invasivos o bien en métodos no invasivos. Las metodologías invasivas, aunque pueden ser eficaces, requieren de cirugía y, por lo tanto, entrañan un alto riesgo para el paciente. Junto a la cirugía para

extracción de tumores o la inyección directa de fármacos, también han aparecido nuevos métodos invasivos que permean la BHE de forma transitoria mediante distintos tipos de estímulos, ya sean químicos o mecánicos [8]. Para ello se pueden emplear productos químicos, cambios bruscos en la concentración de solutos de las células o ultrasonidos. Pero estos tienen una gran desventaja: los efectos adversos que producen, ya que no solo permite la entrada al cerebro de los fármacos, sino de otras sustancias que normalmente no pasarían. Además, este tipo de técnicas invasivas son relativamente costosas, ya que requieren anestesia y hospitalización.

Como alternativa a los métodos invasivos, excesivamente agresivos, se han desarrollado estrategias no invasivas. Este tipo de metodologías buscan, dentro de la compleja fisiología del cerebro y su BHE, mecanismos específicos para, a través de éstos, poder introducir el fármaco. Conociendo bien las características de la BHE, podemos mejorar las propiedades o modificar la estructura química de los fármacos para que sean afines

**Figura 2.** Últimos y futuros avances en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Tipos de tratamientos, donde cabe destacar el uso de células madre, de fármacos dirigidos, así como las estrategias de liberación de fármacos

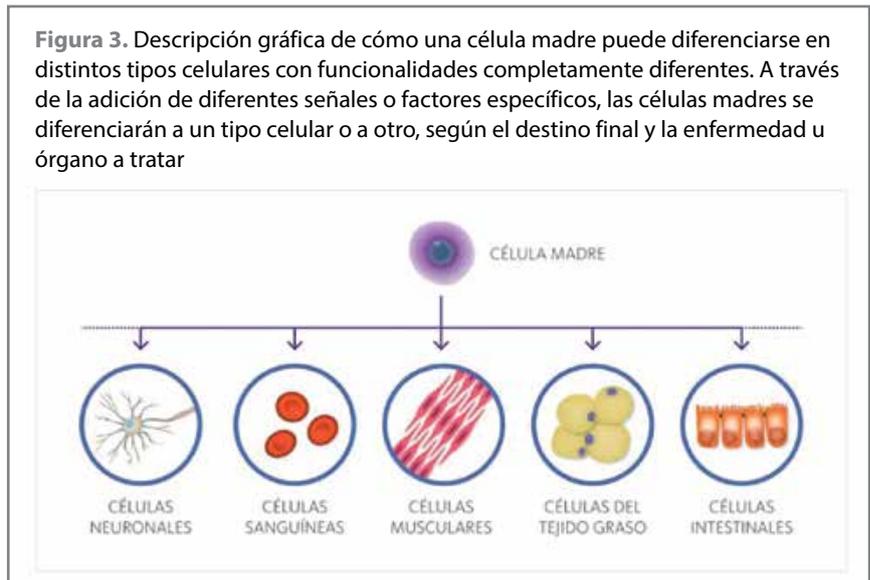


a ésta, enmascarándolos para que puedan pasar. Asimismo, se pueden emplear rutas alternativas para alcanzar el cerebro, como puede ser la ruta intranasal.

### NUEVAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

A pesar de que este tipo de estrategias han avanzado considerablemente a lo largo de los últimos años, apareciendo nuevos tratamientos quirúrgicos menos agresivos, postoperatorios de mejor calidad, aparición de fármacos con mayor eficacia, etc., siguen sin existir tratamientos y estrategias claras que palien la mayoría de las enfermedades del SNC. Por ello, es necesario desarrollar nuevas estrategias para combatir las enfermedades neurológicas. En este punto, los avances científicos y las nuevas tecnologías se unen para crear nuevas generaciones de tratamientos basados en un mejor entendimiento de las enfermedades tanto a nivel molecular como genético. Así, el uso de células madre, los fármacos dirigidos, la búsqueda de nuevos biomarcadores para el diagnóstico de las enfermedades, la terapia génica, la nanotecnología y la medicina personalizada, son los enfoques en los que se espera avanzar en los próximos 20 años.

Una de las aéreas en las que se está apostando para conseguir un diagnóstico precoz de estas enfermedades es la medicina predictiva, la cual se basa en predecir el riesgo de sufrir una determinada dolencia basándose en el estudio de biomarcadores, permitiendo que las enfermedades neurodegenerativas sean detectadas en sus fases iniciales, aunque no se haya detectado ningún síntoma de éstas. Un campo con mayor potencial que la medicina predictiva es la medicina personalizada. Este campo emergente de la medicina emplea la información genética específica de cada individuo para realizar un diagnóstico de forma individualizada, pronosticando la enfermedad y ayudando a escoger el tratamiento más



### Los fármacos dirigidos, la terapia génica, la nanotecnología y la medicina personalizada son enfoques en los que se espera avanzar en las próximas décadas

adecuado. Aunque para la medicina personalizada se empleen técnicas de genómica y proteómica, no hay que confundirla con la denominada terapia génica. Ésta consiste en sustituir genes ausentes o alterados que están produciendo o acabarán produciendo una determinada enfermedad a través de la inserción de estos mismos genes en buen estado en el genoma del individuo.

Otro potencial tratamiento es la terapia celular, técnica desarrollada para introducir nuevas células en un tejido para poder tratar dicha patología, restableciendo las funciones perdidas a causa de la enfermedad [9]. Su potencial, ya explorado desde hace décadas con los trasplantes de médula ósea, se ha visto ampliado con el descubrimiento y caracterización de células madre en otros tejidos del organismo (Figura 3). Más allá de toda discusión ética, el potencial de las células madre permite abrir un gran abanico de posibilidades para su uso terapéutico.

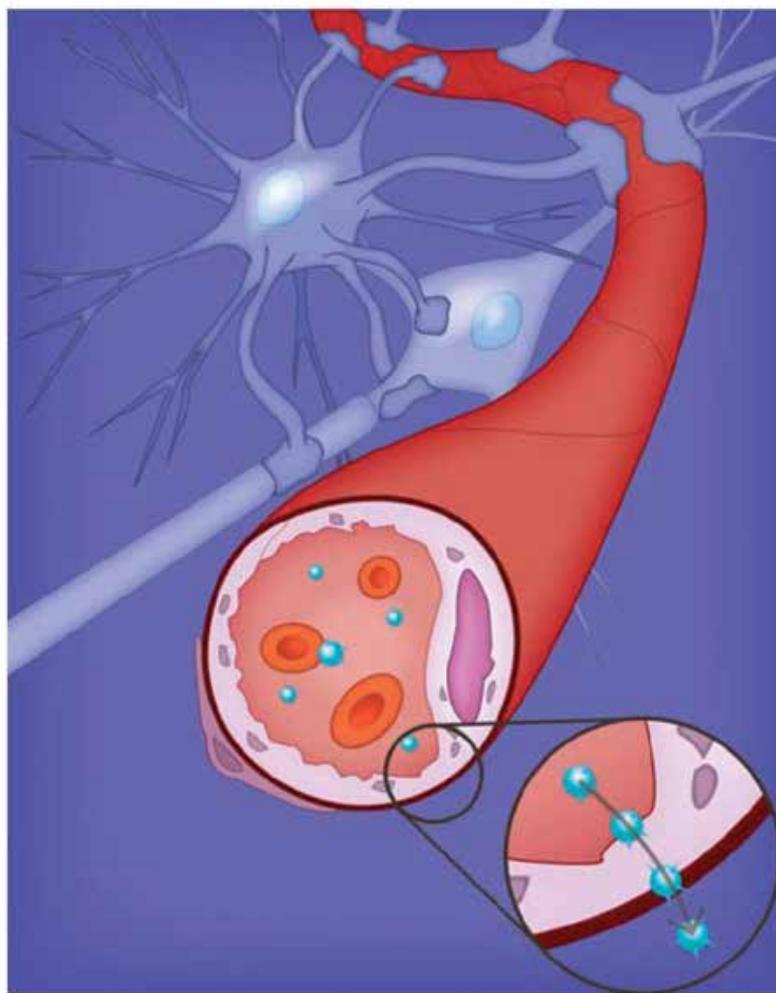
En los últimos años la ciencia se ha servido de los últimos avances tecnológicos para poder vehicular los fár-

macos y llevar a cabo una liberación controlada de estos al SNC, de forma eficaz, a través de prometedores campos como es la nanotecnología. Esta tecnología puede ser de gran utilidad y ayudar a tratar las enfermedades del cerebro, facilitando el paso de fármacos que, sin verse encapsulados dentro de una nanopartícula (NP), nunca podrían atravesar por sí solos la BHE (Figura 4). Para ello, estas NPs se compondrían de un material lipídico o polimérico, similar a la composición de las barreras fisiológicas, para poder atravesarlas sin provocar una alteración de las características de las mismas; empleándose estos sistemas para la encapsulación de fármacos, así como evitar la toxicidad sistémica del fármaco [10]. Su aplicabilidad no se reduce al transporte de fármacos, sino que también se podrán utilizar como sondas de detección en las técnicas de imagen molecular, mejorando las técnicas diagnósticas.

### CONCLUSIONES

Hay que indicar que, durante el último siglo, la longevidad de nuestra sociedad ha aumentado de manera

**Figura 4.** Imagen de la BHE a nivel celular. En la imagen se observa cómo pequeñas NPs que circulan a través del torrente sanguíneo, debido a su tamaño y características, podrán atravesar la BHE



considerable: en los últimos 50 años la esperanza de vida ha aumentado un 30%, y se espera que alcance el 50% para el año 2050. El incremento de la esperanza de vida, unido al rápido aumento de la población en la primera mitad del siglo XX, se traduce en un aumento del 300% en el número de personas mayores de 60 años. Este cambio demográfico se refleja en un aumento de las afecciones asociadas a la edad, las enfermedades neurodegenerativas [11, 12]. Por lo tanto, las afecciones neurológicas generan un fuerte impacto socio-sanitario a nivel mundial. El tratamiento de las enfermedades del SNC se ve limitado por la falta de conocimientos de la fisiopatología de estas, así como por los

efectos secundarios que caracterizan a los fármacos desarrollados hasta el momento y sus problemas para atravesar la BHE. En la actualidad se están siguiendo dos estrategias bien diferenciadas y complementarias: por un lado, se está tratando de mejorar la eficacia de los sistemas de liberación de fármacos al cerebro, y, por otro, de mejorar los modelos para probar su eficacia y seguridad.

### Abreviaturas

**SNC:** Sistema Nervioso Central  
**BHE:** Barrera Hematoencefálica  
**NP:** Nanopartícula

### AGRADECIMIENTOS

A Oscar Larrañeta de Larrama Creativa, por el desarrollo del diseño de las figuras. Al programa de becas de la Fundación de Centros Tecnológicos-Iñaki Goenaga, dentro del cual se ha desarrollado el trabajo.

### REFERENCIAS

- [1] Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M.M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K.P., Ferrie, J.E., Dugravot, A., 2012. "Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study". *BMJ*. 2012. 344: d7622. doi: 10.1136/bmj.d7622.
- [2] Azevedo, F.A., Carvalho, L.R., Grinberg, L.T., Farfel, J.M., Ferretti, R.E., Leite, R.E., Filho, W., Lent, R., Herculano-Houzel, S., 2009. "Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain". *J Comp Neurol*, 513, 532-541.
- [3] Vangilder, R.L., Rosen, C.L., Barr, T.L., Huber, J.D., "Targeting the neurovascular unit for treatment of neurological disorders". *Pharmacol Ther*, 130, 239-247.
- [4] Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., Steinhausen, H.C., "The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010". *European Neuropsychopharmacology*, 21, 655-679.
- [5] Von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., Dodel, R., "Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe". *European Neuropsychopharmacology*, 15, 473-490.
- [6] Hung, C.W., Chen, Y.C., Hsieh, W.L., Chiou, S.H., Kao, C.L., "Ageing and neurodegenerative diseases". *Ageing Res Rev*, 9, 36-46.
- [7] Samarasekera, N., Al-Shahi-Salman, R., Huitinga, I., Klioueva, N., McLean, C.A., Kretschmar, H., Smith, C., Ironside, J.W., "Brain banking for neurological disorders". *Lancet Neurol*, 12, 1096-1105.
- [8] Domínguez, A., Álvarez, A., Suárez-Merino, B., Goñi-de-Cerio, F., "Afecciones neurológicas y BHE. Limitaciones y estrategias para la liberación de fármacos al cerebro". *Rev. Neurología*, 58, 213-224.
- [9] Kalladka, D., Muir, K.W., 2014. "Brain repair: cell therapy in stroke". *Stem Cells Cloning*, 21, 31-44.
- [10] Domínguez, A., Suárez-Merino, B., Goñi-de-Cerio, F., 2014. "Nanoparticles and Blood-Brain Barrier: The Key to Central Nervous System Diseases". *J Nanosci Nanotechnol*, 14, 766-779.
- [11] Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., et al., 2010. "The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe". *Eur Neuropsychopharmacol*, 21, 655-679.
- [12] Hung, C.W., Chen, Y.C., Hsieh, W.L., Chiou, S.H., Kao, C.L., 2010. "Ageing and neurodegenerative diseases". *Ageing Res Rev*, 9, 36-46.