

# **TRABAJO FINAL DE GRADO**

## LA HIPÓTESIS INFECCIOSA DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer

Grado en Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud.

Curso académico 2020-2021

Autora: Nuria Broco Villahoz

Tutor: Francisco de Asís Ros Bernal

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** LA HIPÓTESIS INFECCIOSA DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ENFERMEDAD DE PARKINSON Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**ALUMNA:** Nuria Broco Villahoz

**DNI:** 51486995T

**PROFESOR TUTOR:** Francisco Ros Bernal

**Fdo (Tutor):** FRANCISCO ROS BERNAL

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>5</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>EXTENDED SUMMARY</b> .....	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1. Antecedentes</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2. El SNC y las enfermedades infecciosas</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3. Características anatomopatológicas de las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer</b> .....	<b>13</b>
1.3.1. La enfermedad de Alzheimer.....	14
1.3.2. La enfermedad de Parkinson .....	14
<b>1.4. La asociación entre las enfermedades infecciosas y las enfermedades neurodegenerativas</b> .....	<b>15</b>
1.4.1. Las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Alzheimer.....	15
1.4.2. Las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Parkinson .....	15
<b>1.5. OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<b>1.6. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>1.7. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>2. METODOLOGÍA</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1. Criterios de selección de los estudios (inclusión y exclusión)</b> .....	<b>18</b>
2.1.1. Criterios de inclusión: .....	18
2.1.2. Criterios de exclusión:.....	18
<b>2.2. Estrategia de búsqueda</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3. Extracción de datos</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4. Evaluación del riesgo de sesgo</b> .....	<b>20</b>
<b>2.5. Evaluación de la calidad de evidencia</b> .....	<b>22</b>
<b>3. RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1. LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b> .....	<b>23</b>
3.1.1. INFECCIONES BACTERIANAS .....	23
3.1.2. INFECCIONES VÍRICAS .....	24
<b>3.2. LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON</b> .....	<b>25</b>
3.2.1. INFECCIONES BACTERIANAS.....	26
3.2.2. INFECCIONES VÍRICAS.....	27
<b>3.3. APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS INFECCIONES SOBRE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS</b> .....	<b>28</b>
<b>4. DISCUSIÓN</b> .....	<b>33</b>
<b>4.1. Discusión de los resultados obtenidos</b> .....	<b>33</b>
4.1.1. Las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Alzheimer.....	33
4.1.2. Las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Parkinson .....	38

4.2.	Limitaciones de nuestro estudio.....	42
5.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	42
6.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	44
7.	<b>ANEXOS</b> .....	54

## ABREVIATURAS

A $\beta$ : beta-amiloide

AbPP: proteína precursora de beta-amiloide

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

ApoE-4: Apolipoproteína E4

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro

BHE: Barrera hemato-encefálica

CMV: Citomegalovirus

Cp: Chlamydia pneumoniae

EA: Enfermedad de Alzheimer

EBV: Virus Epstein-Barr

EP: Enfermedad de Parkinson

HBV: virus de la hepatitis B

HCVVC: virus de la hepatitis C

HHV1: Herpes virus humano 1

HP: Helicobacter Pylori

HSE: Encefalitis por Herpes Simple

HSV-1: Herpes virus simple 1

IFN- $\beta$ : Interferon beta

Ig: inmunoglobulina

IL: Interleukina

LCR: líquido cefalorraquídeo

MMSE: Mini-mental state examination (Test Mini-Mental)

MPTP: neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NFT: ovillos neurofibrilares intraneuronales

SN: Sistema nervioso

SNC: Sistema nervioso central

SNpc: Sustancia Negra pars compacta

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

## RESUMEN

En la última década, se han realizado numerosos estudios que apoyan el papel de distintas infecciones en la etiopatogénesis de las enfermedades neurodegenerativas. Dada la enorme bibliografía existente al respecto, imposible de abarcar de manera rigurosa con la limitación temporal existente, para esta revisión sistemática nos hemos centrado en las enfermedades infecciosas virales y bacterianas como causa etiológica de las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. Para ello, se ha analizado pormenorizadamente las evidencias existentes desde el año 2010 hasta el año 2020 en PubMed y Scopus. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron cuatro artículos exclusivamente sobre la enfermedad de Parkinson, cinco sobre la enfermedad de Alzheimer, uno sobre la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas y dos que tratan el papel de las infecciones y la neuroinflamación en ambas enfermedades. Todos estos estudios fueron realizados en humanos, y como comentaremos, varios de ellos recogen también posibles enfoques terapéuticos.

A pesar de que existen estudios en los que no se observa una relación infección – neurodegeneración, una amplia bibliografía considera la infección y desregulación del sistema inmune como un factor clave en la etiopatogénesis de la EA y EP.

Por tanto, nuestros hallazgos apoyan la hipótesis infecciosa del desarrollo de ciertos tipos de enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, constituyendo la infección un factor de riesgo importante para su desarrollo tanto directa - debido a la neuroinflamación inducida por bacterias, hongos y virus – como indirectamente - mediante la respuesta inmune periférica asociada-.

Sin embargo, se precisa una mayor investigación para detectar en qué pacientes existe mayor riesgo de que se de esta relación causal infección-neurodegeneración y para establecer modos de prevenirla, evitando con ello el indeseado desenlace.

*Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, neurodegeneración, neuroinflamación, enfermedades infecciosas.*

## ABSTRACT

During the last decade, different researchers have carried out numerous studies that support infections play an important role in the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases. Considering the extensive bibliography published in this respect, impossible to fully cover in detail regarding the time limits, in order to write this systemic review, we focused on viral and bacterial infections as etiological causes of Alzheimer's and Parkinson's diseases. To this end, we closely analyzed the existing evidence from 2010 to 2020 in PubMed and Scopus. After applying the inclusion and exclusion criteria, we analyzed four articles about Parkinson's disease, five about Alzheimer's disease, one that refers to neurodegenerative diseases' pathogenesis and two concerning the role of infections and neurodegeneration in both diseases. All of them are human studies.

Despite some studies did not find a link between infection and neurodegeneration, a wide biography considers infections and immune dysregulation as a key factor in the EA's and EP's etiopathogenesis.

Therefore, we support the infectious hypothesis of the development of some types of Alzheimer's and Parkinson's diseases, being an infection an important risk factor to develop them both directly – through the neuroinflammation induced by bacteria, fungi and viruses – and indirectly – via the peripheral immune response triggered.

However, research is still needed to be able to detect which patients are in major risk of suffering from this infection-neurodegeneration causal relation and to establish ways to prevent it, thus avoiding the undesirable outcome.

Keywords: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurodegeneration, neuroinflammation, infectious diseases.

## EXTENDED SUMMARY

### **Introduction**

Alzheimer's (AD) and Parkinson's (PD) diseases are the two more frequent neurodegenerative disorders worldwide, being especially common among elderly. Both are chronic and progressive diseases, clinically characterized by cognitive and functional impairment which ends up in death.

Their exact etiology remains unclear. Over the last decades, based on the high prevalence of viral, bacteria and fungi in patient's brain tissue, microbes and dysfunction of the immune system have been proposed as pathogenic factors in the onset and progression of neurodegenerative diseases. Microbiome dysregulation has also been suggested as risk factor for neurodegeneration, raising awareness to BDNF role on neuronal survival. Its diversity between individuals and the different role played by each microbe in each neurodegenerative disease could explain the clinical and severity variations among patients.

To date, it is known peripheral inflammatory mediators can cross the hematoencephalic barrier (HEB), causing neuroinflammation and neurodegeneration. Therefore, not only neurotropic microbes but other systemic infections can cause brain damage. Importantly, aging is characterized by a worsen of the immune system, leading to chronic immune responses and tissue damage. As a whole, it explains the grow of incidence of neurodegenerative diseases with age.

These advances in research, especially made during the last 15 years, have led to the recognition of infection as key risk factors for neurodegenerative diseases and have prompted novel therapeutic and prevention approaches.

Thus, in this systematic review we tried to give a sight on which infections are more related to PD and AD and the therapeutic approaches suggested.

### **Objectives**

- Evaluate the literature about the infectious hypothesis of neurodegenerative diseases, especially PD and AD, to clarify its relation with infections and detect which patients are in major risk of its development.
- Give an insight of the current evidence about different therapeutic approaches that could prevent or, at least, delay the onset of this diseases.

## **Methodology**

Literature reporting potential relevance between bacterial or viral infection and risk of PD and AD published in PubMed and Scopus in English from 2010 to 2020 was searched. The search strategy was as follows: (Alzheimer disease/(Parkinson's disease [MeSH Major Topic]), AND (viral OR bacterial infection [MeSH Major Topic]) in PubMed, and TITLE-ABS-KEY (Alzheimer's disease)/(Parkinson's disease) AND KEY (viral OR bacterial AND infection) in Scopus, and duplicates were eliminated. To select the articles included, we established different inclusion and exclusion criteria.

Afterwards, a descriptive analysis of the different studies was carried out, which was summarized in a table with several sections: author, journal and date; name of the study; number of participants; type of study; level of evidence; objectives; results measurements; relation between infection/immune dysregulation – EA or EP results; therapeutic approaches; risk of bias and conclusions. Furthermore, the articles selected for the study were evaluated to determine the risk of bias within each investigation, using NIH's tool for systematic reviews and meta-analysis (ANEXO 3), as well as their quality of evidence, based on SIGN method (ANEXO 4).

## **Results**

In this systematic review, we have included 12 scientific articles, comprised mainly of review articles. For the convenience of the reader, we set out the information divided on Alzheimer's and Parkinson's disease and, within them, in bacteria and virus related its pathogenesis.

In regard to the infectious hypothesis for Alzheimer's disease, we found promising findings for HVS-1 role on its pathogenesis, especially during its reactivation and in concomitance with APOE4 allele. Numerous findings suggesting *Helicobacter Pylori* as a risk factor for EA have also emerged, raising importance on the gut microbiome and gut-brain axis.

HP and HSV-1 have also been related to Parkinson's disease development and/or worsening. Differently to AD, findings also suggest an association between mycobacteria, especially *M.leprae*, HCV and virus influenza A.

In most cases, these are based on the higher prevalence of the microbe or antibodies in patient's brain tissue, the findings suggesting the appearance of AD or PD characteristic hallmarks induced by the microbe and the clinical worsening observed in patients infected and their improvement or better progression after antiviral, antibacterial or anti-inflammatory therapy. Also, findings offer hope for a way of prevention through vaccinations.

## **Discussion and conclusion**

Although growing evidence suggesting microbes as potential risk factors for the development of PD or AD have emerged, the exact way in which each microbe can increase the risk or worsen the course of the disease is still unknown. Furthermore, many infections are ubiquitous in the population, being almost impossible to conclude that a specific infection precipitated a particular neurodegenerative disease.

Similarly, it is important to mention that some researchers couldn't find such association, as they didn't detect bacterial or viral signs on post-mortem cerebral samples from patients.

However, findings during the last decade support the infectious hypothesis of PD and AD and opens the door for a whole new form of therapy based on prevention and eradication of the infection, as well as a reduction of the inflammatory response.

Therefore, it is essential to clarify the effect of infections on risk of PD and EA in order to be able to prevent and predict these neurodegenerative diseases and bring benefits to a large population.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Antecedentes

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo heterogéneo de trastornos progresivos, crónicos y de etiología desconocida, relacionados con la degeneración neuronal gradual en regiones discretas del sistema nervioso central (SNC) (1). En la actualidad, el conocimiento de la etiología de las enfermedades neurodegenerativas sigue siendo uno de los principales objetivos de la investigación médica (2, 3, 4, 8, 9, 10, 12).

Durante décadas, numerosas pruebas han sustentado el concepto de que la infección polimicrobiana podría ser el agente etiológico de varias enfermedades neurodegenerativas (3, 4, 8, 11, 12). Mediante el uso de técnicas de inmunohistoquímica y de secuenciación de nueva generación, se ha observado la gran variedad de hongos, bacterias y virus existente en el tejido cerebral de los pacientes, lo que ha permitido establecer una asociación de los microorganismos potencialmente causantes de estas enfermedades (8, 9, 11, 12). Además, se ha demostrado que la disregulación de la microbiota intestinal podría ocasionar una disfunción del SNC (9; 11), siendo algunos géneros microbianos más relevantes en una determinada enfermedad. La diversidad de la microbiota existente entre individuos podría explicar entonces las diferencias en la gravedad y la evolución de los síntomas clínicos (9). La evidencia sugiere una implicación de la microbiota a través del plexo entérico y fibras vagales preganglionares (9, 11), pudiendo ser la vía de entrada de los microorganismos en el sistema nervioso (SN). Entre otras evidencias, estudios con ratones “libres de gérmenes” mostraban que, en ausencia de la microbiota convencional, existía una disminución de la ansiedad y un aumento en la expresión del mRNA de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el giro dentado del hipocampo (9). El factor BDNF desempeña una función importante en el mantenimiento de la supervivencia neuronal y, por tanto, influye en el desarrollo, la diferenciación y la sinaptogénesis neuronal, así como en la plasticidad sináptica, ambos importantes para la formación de los circuitos neuronales y la función cognitiva (9). Significativamente, la infección experimental de estos animales alteraba en su microbiota, reduciendo la expresión de BDNF, aumentando la ansiedad e induciendo una disfunción cognitiva progresiva.

Estos avances en la investigación, encuadrados fundamentalmente en los últimos 15 años, han permitido el paso de una “hipótesis infecciosa” de las enfermedades neurodegenerativas a reconocer a las infecciones como factores desencadenantes claves de estas (7, 10, 11, 12).

## 1.2. El SNC y las enfermedades infecciosas

La concepción del SNC como un departamento totalmente estanco quedó obsoleta hace décadas; el SNC es sensible a los procesos inflamatorios que acontecen en el organismo a nivel periférico y a las células inflamatorias derivadas de ellos (3, 8, 10, 11, 12). En este sentido, la evidencia científica refleja que la liberación de citoquinas en eventos inflamatorios externos al SNC inducen la conversión de los macrófagos a su fenotipo microglial e incrementan la expresión de interleucina-1beta y el daño axonal (8). Por lo tanto, además de la infección y daño cerebral a largo plazo, ocasionado directamente por microorganismos neurotrópicos, una infección periférica sistémica podría acabar ocasionando una neuroinflamación en el SNC (3, 8, 10, 11, 12), que puede resultar en disfunción neuronal y neurodegeneración (3, 8, 11).

En el caso particular de las enfermedades que vamos a tratar, la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer (EA), numerosas investigaciones han demostrado que tanto el estrés oxidativo como los procesos neuroinflamatorios contribuyen principalmente tanto al desarrollo (3,8, 10, 12), como a la progresión (3, 12) de ambas enfermedades (11). Aunque, como comentaremos posteriormente, algunos estudios rechazan la asociación entre las infecciones y la EP (3) o EA (12), esta relación causal, donde la infección ocurriría en un marco temporal previo a la clínica neurodegenerativa, constituye hoy por hoy una de las principales hipótesis sobre la etiología de estas enfermedades. Paralelamente a esta hipótesis, es sabido que con el envejecimiento disminuye la capacidad del sistema inmune para generar una respuesta aguda eficaz frente a la infección, cronificándose esta (10, 12). Con el tiempo, esa inflamación crónica acaba dañando los tejidos, incluyendo el SNC. Esto aumenta su repercusión al existir, asociada a la edad, una deficiencia en los mecanismos de degradación de proteínas anormales. Todo ello se traduce en pérdida neuronal (3, 11), disfunción sináptica (10) y acumulación de proteína alfa sinucleína en el caso de la EP (11), y de beta amiloide extracelular (A $\beta$ ) y proteína TAU intracelular (10), en las placas seniles y ovillos neurofibrilares respectivamente, de pacientes con EA, desencadenándose una gran neurodegeneración y el consecuente deterioro cognitivo (10) o motor característico de ambas enfermedades (11). En este sentido, es ilustrativa la demostrada asociación entre la carga viral en ancianos y puntuaciones por debajo de 24 en el test Minimental (MMSE), lo que indica demencia (12). En esta línea Hodgson y cols, observaron que el 36% de los pacientes de edad avanzada diagnosticados con demencia habían sufrido una infección previa no diagnosticada (12).

De igual manera, en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, se observa una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica (12). Todo ello en conjunto explicaría la mayor incidencia de las enfermedades neurodegenerativas en la tercera edad.

A pesar de todos estos datos, en la actualidad no se ha podido confirmar si las infecciones son la causa directa de las enfermedades neurodegenerativas (5, 11, 12) o, en cambio, y aprovechando la ineficiente respuesta inmune del SNC envejecido, invaden el mismo y exacerbaban la neuroinflamación ya en curso en los pacientes con una enfermedad neurodegenerativa incipiente (11, 12). Alternativamente, otros hallazgos parecen indicar que estos individuos son más susceptibles a las infecciones tiempo antes del comienzo de la neurodegeneración por presentar mutaciones (o variaciones) asociadas a disfunción del SNC (8, 11) sugiriendo un daño cerebral previo al comienzo de la enfermedad ocasionado por esas infecciones. Por ejemplo, se ha demostrado un aumento en el riesgo de desarrollar EA de inicio tardío ante la presencia en el cerebro de transportadores de la apolipoproteína e4 (ApoE4) (6, 8, 9, 11), ya que esta proteína realza la unión y entrada de varios microorganismos patógenos en las células del huésped (entre ellos: el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), HSV-1 y C.pneumoniae), y, adicionalmente, aumenta la respuesta inmune ante infecciones y sepsis (8).

En suma, los hallazgos mencionados sugieren que infecciones sistémicas crónicas, recidivantes o severas pueden dañar el SNC de forma permanente (3, 11), manifestándose finalmente alteraciones degenerativas como discapacidad cognitiva o demencia (6, 8). Diversos estudios indican que las enfermedades infecciosas sistémicas recurrentes o sepsis severas inducen un deterioro en la función cognitiva de la población afectada (8). Como evidencia reciente, Iwashyna et al. descubrieron que los supervivientes de una sepsis severa tenían un riesgo mayor de desarrollar una discapacidad cognitiva de moderada a severa incluso ocho años después del evento (8). Además, y sumándose a la explicación de una mayor prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas en la tercera edad, el riesgo de que se produjese un deterioro cognitivo aumentaba significativamente con el tiempo (8, 12).

### 1.3. Características anatomopatológicas de las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer

La EP y la EA son las dos enfermedades neurodegenerativas más prevalentes (1, 2, 7, 10). Ambas son crónicas y progresivas (1, 7, 8, 11), resultando en una pérdida total de las capacidades del paciente y, finalmente, la muerte. Su incidencia se eleva exponencialmente a partir de los 65 años (8), siendo su inicio precoz poco frecuente - menos del 10% de los casos- (4, 8). Distintos estudios han evidenciado que tanto la genética como distintos factores ambientales, entre los que se incluyen diversos agentes infecciosos, desempeñan una función preponderante en la etiopatogénesis de estas enfermedades (2, 3, 7, 8, 11).

### 1.3.1. La enfermedad de Alzheimer

La EA es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y la principal causa de demencia a nivel mundial (7, 10, 11). Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por la pérdida neuronal progresiva e irreversible en corteza e hipocampo (1, 11) asociada con la aparición de placas seniles extracelulares de A $\beta$  y ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos fundamentalmente por proteína Tau hiperfosforilada (1, 9, 11). Estas lesiones no son específicas de la EA apareciendo en otras situaciones, por ejemplo, infecciones crónicas (1, 10). Clínicamente, esta pérdida neuronal se correlaciona con un progresivo deterioro cognitivo (9, 11) que afecta principalmente a la memoria, juicio, capacidad ejecutiva, orientación espacial y al lenguaje (7, 8). Junto al deterioro de la respuesta inmunitaria asociada al envejecimiento, hay clara evidencia de una mayor vulnerabilidad a la infección periférica también en personas con EA (12).

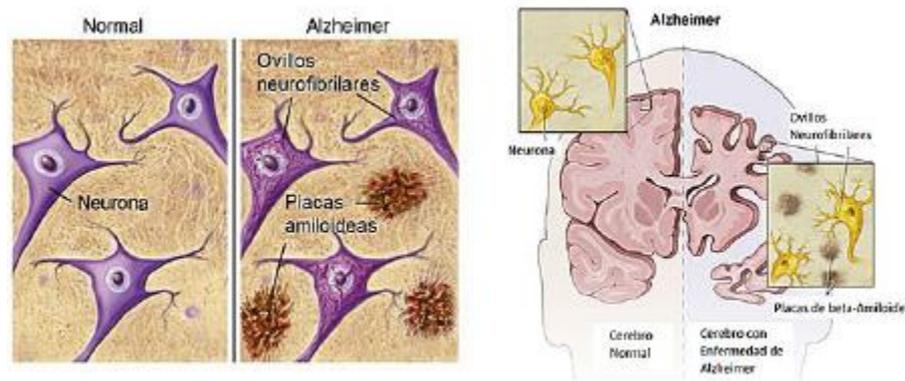


Figura 1.- Representación de los ovillos neurofibrilares y placas amiloides presentes en un cerebro con EA (a la derecha) comparado con un cerebro neurológicamente no afectado (a la izquierda). (Adaptado de Kumar Vinay, Cotran Ramzy S, Robbins Stanley. Sistema Nervioso Central. Elsevier España S.A. Patología Humana. 7a Ed)

### 1.3.2. La enfermedad de Parkinson

La segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente es la EP (2), la cual resulta de la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra (2, 3, 4, 5) y la acumulación anormal de  $\alpha$ -sinucleína formando los cuerpos de Lewy (1, 2, 11). Clínicamente, se caracteriza por una tétrada de síntomas que incluyen: i) un temblor característico en reposo, ii) rigidez, iii) bradicinesia y acinesia y iv) inestabilidad postural y alteraciones de la marcha que incluyen “freezing” (4, 5).

## 1.4. La asociación entre las enfermedades infecciosas y las enfermedades neurodegenerativas

### 1.4.1. Las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Alzheimer

El hecho de que la EA sea de etiología desconocida ha inducido su asociación con distintas bacterias y virus. Esta hipótesis se ha sustentado en hechos tales como que la proteína beta-amiloide tiene propiedades antimicrobianas, sustentando que la formación de placas de A $\beta$  y su depósito en el cerebro de sujetos con EA pueda estar inducida por patógenos infecciosos (6, 8), de manera que las placas seniles serían el resultado de la respuesta del sistema inmune innato frente a la infección (6, 9). Así mismo, un informe reciente señala que la expresión de A $\beta$  en ratones, nematodos y modelos de cultivos celulares protege frente a infecciones fúngicas y bacterianas (9). Otro dato sugerente de la relación causal infección-neurodegeneración, dada la dinámica de diseminación neuronal de las infecciones, es que la propagación secuencial de la neuropatología de la EA a través de áreas del SNC conectadas anatómicamente, pueda ser un mero reflejo de la previa diseminación de agentes infecciosos por dichas áreas (8). De igual manera se ha postulado una implicación del sistema inmune innato en el desarrollo de la EA, lo que sustentaría el papel de los microorganismos como factor etiopatogénico, siendo estos quienes desencadenarían la respuesta inmune y la formación de placas de amiloide (9) en las etapas iniciales de la EA. Estos hallazgos concuerdan con la observada mayor incidencia de infecciones en individuos con EA (8), la mayor prevalencia de la enfermedad en la tercera edad y la evidencia de que estos individuos pueden ser más susceptibles a las infecciones tiempo antes del comienzo de la neurodegeneración (8).

### 1.4.2. Las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Parkinson

Diversos estudios indican que, también en el caso de la EP, la disfunción del sistema inmune, particularmente la respuesta neuroinflamatoria innata (aunque también la adaptativa), podría ser un potencial factor etiológico de las enfermedades neurodegenerativas (3, 11). Así mismo, un estudio epidemiológico reciente reportó un aumento del riesgo de EP en individuos seropositivos para 5 o 6 de los patógenos testados (CMV, EBV, HSV-1, B.burgdorferi, C.pneumoniae y H.Pylori) en comparación con los controles sanos (11). En este sentido, las infecciones neurotrópicas inducirían la liberación de sustancias químicas dañinas como glutamato, óxido nítrico (3) o especies reactivas del oxígeno (ROS) (2, 3) que inducirían una inflamación local, y una neurodegeneración inmuno-mediada (3, 11). En el caso específico de la EP la propia neuroinflamación podría actuar como factor desencadenante para la degeneración de neuronas dopaminérgicas (3) con activación de la microglía (2, 11) y posterior desarrollo de

la EP. Esta hipótesis se fundamenta en el hecho de que agonistas de algunos receptores Toll-like (TLR), que son moléculas clave la respuesta inmune al reconocer tanto a patógenos como a moléculas propias alteradas, concretamente TLR3 y TLR4, inducen la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos murinos (3). De esta forma, una desregulación del sistema inmune podría provocar o exacerbar una pérdida de neuronas dopaminérgicas directamente o por inducción de una liberación excesiva de citoquinas y otros mediadores inflamatorios (2, 3, 11). Por consiguiente, la regulación de la inmunidad podría tener un gran potencial terapéutico en el tratamiento de la EP (3)

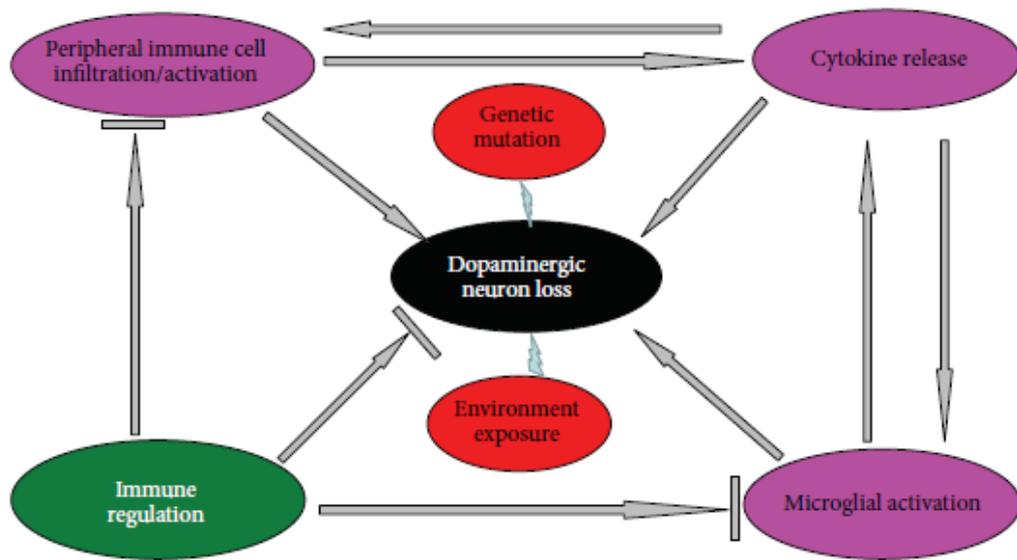


Figura 2. Esquema de posibles causas de pérdida de neuronas dopaminérgicas y sus mecanismos (3)

### 1.5. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo de fin de grado será analizar mediante una revisión sistemática la bibliografía existente sobre la hipótesis infecciosa de las enfermedades neurodegenerativas, en concreto la EA y EP, con el fin de esclarecer su mecanismo etiopatogénico y relación con las infecciones.

Como objetivo secundario realizaremos una evaluación de la evidencia sobre los posibles enfoques terapéuticos que permitan evitar o al menos retrasar el inicio de la neurodegeneración.

### 1.6. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Estos objetivos se reúnen en las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Son las infecciones capaces de provocar una neuroinflamación duradera en el tiempo que suponga el daño estructural característico de la EA y EP?

2. ¿Podría una infección periférica producir cambios en el SNC compatibles con estas enfermedades neurodegenerativas?
3. ¿Es la infección un factor desencadenante, potenciador o secundario al trastorno neurológico asociado con estas enfermedades?
4. ¿Qué microorganismos se han encontrado relacionados con cada una de las enfermedades neurodegenerativas en estudio?
5. ¿Existen estrategias terapéuticas que permitan la prevención de la neurodegeneración y en qué casos deben aplicarse?

### 1.7. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN

La EP y la EA son las dos enfermedades neurodegenerativas más prevalentes en la población y suponen un gran deterioro de la calidad de vida tanto del enfermo como de sus cuidadores/as.

En la actualidad, se desconoce el mecanismo fisiopatogénico de ambas enfermedades, no existiendo ningún tratamiento curativo ni preventivo efectivo. Hasta la fecha se había considerado la posibilidad de una “hipótesis infecciosa” como causante de una neurodegeneración asintomática clínicamente, dentro de una etiología multifactorial. Sin embargo, la evidencia en la última década ha potenciado el papel de las infecciones como factores de riesgo y ha abierto la posibilidad de nuevos abordajes terapéuticos o de modificación de la progresión de ambas enfermedades. Esto es de suma importancia ya que, al afectar mayoritariamente a población envejecida, un retraso en su inicio supondría un descenso notorio de su incidencia.

Por ello, con esta revisión sistemática queremos recoger la evidencia científica sobre la implicación de las distintas infecciones en la EP y en la EA .

## 2. METODOLOGÍA

Para la obtención de la información recogida en este trabajo se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y Scopus, desde el 2010 hasta el año 2020.

La estrategia de búsqueda electrónica se realizó siguiendo las directrices PRISMA (ANEXO 1; referencia 12). En PubMed se combinaron los términos MESH (Medical Subject Headings) con sus correspondientes palabras claves. Las palabras claves utilizadas fueron: (Alzheimer disease/ (Parkinson’s disease [MeSH Major Topic]), AND (viral OR bacterial infection [MeSH Major Topic]), realizando una búsqueda independiente para la EA y la EP.

Para realizar la búsqueda en SCOPUS se utilizaron los mismos términos bajo los códigos de campo TITLE-ABS-KEY y AND KEY: TITLE-ABS-KEY (Alzheimer's disease) /(Parkinson's disease,) AND KEY (viral OR bacterial AND infection).

Posteriormente, mediante el gestor bibliográfico Mendeley, se compararon los resultados de ambas bases de datos para eliminar los artículos duplicados. Para obtener los estudios finales revisados, se hizo un cribaje aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, se incluyeron 12 estudios en la revisión.

## 2.1. Criterios de selección de los estudios (inclusión y exclusión)

### 2.1.1. Criterios de inclusión:

- Estudios publicados desde el 2010 hasta finales del año 2020, ya que se realizó la búsqueda en diciembre de 2020.
- Estudios con acceso completo gratuito.
- Estudios realizados en humanos.
- Idioma de publicación: inglés y español.
- Diseño de estudio: estudio clínico, ensayo clínico, metaanálisis, revisión y revisión sistemática.

### 2.1.2. Criterios de exclusión:

- Estudios que incluyan COVID-19 o SARS-COV2
- Estudios exclusivos sobre el VIH
- Estudios sobre una enfermedad neurodegenerativa sin criterios de diagnóstico EA o EP.
- Estudios enfocados en nuevas terapias o alteraciones celulares/metabólicas que no aborasen una enfermedad infecciosa.

## 2.2. Estrategia de búsqueda

En primer lugar, expondremos la estrategia de búsqueda realizada, inicialmente de manera separada para ambas enfermedades neurodegenerativas.

### ○ Enfermedad del Alzheimer:

La estrategia de búsqueda seguida para la búsqueda de artículos en **PUBMED** consistió en introducir los términos MeSH ["Alzheimer's disease AND "viral OR bacterial infection"],

indicando que estuviesen en el título los artículos buscados (“MeSH Major Topic”). El resultado fue 591 artículos.

A continuación, se realizó una búsqueda utilizando los mismos términos en **SCOPUS**. La estrategia de búsqueda seguida fue la siguiente: TITLE-ABS-KEY (Alzheimer’s disease) AND KEY (viral OR bacterial AND infection). Se obtuvieron 851 artículos.

Tras eliminar los duplicados, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión (ANEXO 2: diagrama o diagrama AD). En primer lugar, se limitó la búsqueda a artículos publicados entre los años 2010 y 2020, reduciéndose el número a 714. Dentro de estos, los accesibles al texto completo gratuitamente eran 319. Seleccionando las investigaciones desarrolladas en humanos, se obtuvieron 207 artículos, de los que 202 fueron escritos en inglés o español.

A continuación, dada la importancia de la evidencia científica, aplicamos criterios de inclusión que seleccionaran los artículos de mayor evidencia. Así, obtuvimos un total de 54 artículos. Finalmente, tras aplicar los criterios de exclusión, se incluyeron 8 artículos en la revisión; el resto se excluyeron por los siguientes motivos:

- Estudios sobre COVID-19 / SARS-COV2: 23 estudios excluidos
- Estudios sobre el VIH: 14 estudios excluidos
- Estudios enfocados en alteraciones celulares/metabólicas que no abordasen una enfermedad infecciosa: 6 estudios excluidos
- Estudios sobre otras enfermedades no AD: 3 estudios excluidos

o Enfermedad de Parkinson:

Se siguió la misma estrategia, introduciendo las siguientes búsquedas: “(Alzheimer's disease [MeSH Major Topic]) AND (viral OR bacterial infection [MeSH Major Topic])” en PUBMED y “TITLE-ABS-KEY (Parkinson's disease) AND KEY (viral OR bacterial AND infection)” en SCOPUS.

De nuevo, al igual que se hizo en la anterior búsqueda, tras eliminar los duplicados, se aplicaron los criterios de selección de estudios, incluyendo en la revisión final un total de 4 artículos (ANEXO 2: diagrama o diagrama PD). Los motivos de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios sobre COVID-19 / SARS-COV2: 33 estudios excluidos
- Estudios sobre el VIH: 12 estudios excluidos
- Estudios enfocados en nuevas terapias o alteraciones celulares/metabólicas que no abordasen una enfermedad infecciosa: 27 estudios excluidos
- Estudios sobre otras enfermedades no PD: 9 estudios excluidos

### 2.3. Extracción de datos

Una vez recopilada toda la información, se extrajeron y describieron los datos más relevantes de cada uno de ellos. Con el fin de simplificar la extracción de los datos y características de cada estudio se diseñó una tabla que incluía los siguientes apartados:

- Autor, fecha y país: autor principal, fecha de publicación y país donde se ha realizado el estudio.
- Nombre del estudio
- Tipo de estudio
- Nivel de evidencia: hace referencia a la calidad de la evidencia, es decir, al grado en el cual es posible confiar en que una estimación del efecto está cerca del verdadero valor de un resultado entre los estudios (13).
- Riesgo de sesgo: valoración global del riesgo de errores sistemáticos cometidos en cada estudio. Es decir, el grado en el cual se ha podido obtener una asociación errónea entre exposición y desenlace (13).
- Objetivos: objetivo y pregunta de investigación de cada estudio incluido.
- Resultados sobre la hipótesis infecciosa de la EA y/o EP: síntesis descriptiva de los hallazgos sobre la relación entre las infecciones y la génesis o evolución de la EA y/o EP.
- Resultados sobre nuevos planteamientos terapéuticos: síntesis de manera descriptiva de los hallazgos sobre posibles nuevas terapias para la EA y/o EP.
- Conclusión de cada estudio

### 2.4. Evaluación del riesgo de sesgo

Se ha evaluado el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios basándonos la herramienta para revisiones sistemáticas y meta-análisis del NIH (ANEXO 3, ver tabla 1). Dicha herramienta expone 8 criterios a modo de pregunta ofreciendo tres respuestas posibles: sí, no u otro (no se puede determinar, no aplicable o no reportado). Los apartados evaluados son: elaboración de una formulación de una pregunta enfocada, exposición y predefinición de los criterios de elegibilidad, comprensibilidad de la estrategia de búsqueda, revisión de la inclusión y exclusión de artículos por al menos dos investigadores, evaluación de la calidad (validez interna) de cada estudio incluido, inclusión de en una lista y descripción de los estudios incluidos, evaluación del riesgo de sesgo utilizando un método estandarizado, y evaluación de la heterogeneidad (solo para meta-análisis).

Posteriormente, en función del número de respuestas afirmativas, negativas e indeterminadas se clasificaron los estudios en: riesgo bajo de sesgo si la respuesta era afirmativa a 5 (o 6 si es un meta-análisis) o más apartados, riesgo alto de sesgo aquellos que tenían 3 o más respuestas negativas y riesgo poco claro de sesgo en el resto de casos.

	1. Pregunta bien formulada	2. Criterios de elegibilidad descritos	3. Búsqueda metodológica bien planteada y comprensible	4. Selección de estudios por 2 investigadores	5. Evaluación de la calidad de evidencia	6. Descripción de las características y resultados de los estudios incluidos	7. Evaluación del riesgo de sesgo	8. Evaluación de la heterogeneidad (solo meta-análisis)	Riesgo total de sesgo
Dugger BN, Dickson DW. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016	Sí	NR	NR	NR	NR	Sí	NR	NA	POCO CLARO
Dardolis E et al. Clin Neurol Neurosurg. 2018	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	BAJO
Chao Y, Wong SC, Tan EK. Biomed Res Int. 2014	Sí	NR	NR	NR	NR	Sí	Sí	NA	POCO CLARO
Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, Jiang J, Peng W et al. Brain Behav. 2020	Sí	Sí	Sí	Sí	NR	Sí	Sí	Sí	BAJO
Limphalboon N, Ivanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D and Kozubski W. Front. Neurol. 2019	Sí	NR	NR	Sí	Sí	Sí	NR	NA	POCO CLARO
Itzhaki R. F., et al. J Alzheimers Dis. (JAD). 2016.	NR	NR	NR	NR	NR	Sí	NR	NA	POCO CLARO
Miklossy J. J Neuroinflammation. 2011	Sí	NR	NR	NR	Sí	Sí	NR	NA	POCO CLARO
Mawanda F, Wallace R. Epidemiol Rev., 2013	Sí	Sí	Sí	Sí	NR	Sí	Sí	NA	BAJO
Kumari, R., et al. Inflamm. Cell Signal. 2017	Sí	NR	NR	NR	Sí	Sí	NR	NA	POCO CLARO
Sochocka, Maria; Zwolinska, Katarzyna; Leszek, Jerzy. Current neuropharmacology. 2017	Sí	NR	NR	NR	NR	Sí	NR	NA	POCO CLARO
Patrick, Kristin L., et al. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2019	Sí	NR	NR	Sí	NR	Sí	NR	NA	POCO CLARO
McManus, Róisín M., and Michael T. Heneka. Alzheimer's Res Ther. 2017	Sí	NR	NR	Sí	Sí	Sí	NR	NA	POCO CLARO

**Tabla 1. Medida del riesgo total de sesgo de cada estudio.** Se incluyen todos los estudios analizados siguiendo los criterios del NIH para revisiones sistemáticas y metaanálisis.

## 2.5. Evaluación de la calidad de evidencia

La calidad de evidencia de cada estudio incluido fue evaluada utilizando la escala Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (ANEXO 4). Para ello, se completa una lista que evalúa la validez interna del estudio con 12 preguntas indicadas en la tabla 2. La puntuación detallada de cada estudio seleccionado se muestra en la tabla 2.

ESTUDIO	La pregunta del estudio está claramente definida y los criterios de inclusión/selección alistados	Se ha realizado una estrategia de búsqueda comprensible	Al menos dos personas han seleccionado los estudios incluidos	Al menos dos personas han extraído los datos	El estado de publicación no se ha usado como criterio de inclusión	Se indican los estudios excluidos	Se exponen las características relevantes de los estudios incluidos	La calidad de evidencia de los estudios incluidos ha sido evaluada y reportada	La calidad de evidencia de los estudios incluidos es adecuada	Se han utilizado métodos apropiados para la combinación de los resultados de cada estudio	El riesgo de sesgo de la publicación ha sido evaluado apropiadamente	Se declaran los conflictos de interés	Evaluación global de la calidad metodológica de esta revisión
Dugger BN, Dickson DW. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016	SÍ	No referido	No referido	No referido	No referido	NO	SÍ	NO	No referido	No referido (+)	NO	NO	(-)
Dardiotis E et al. Clin Neurol Neurosurg. 2018	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	(++)
Chao Y, Wong SC, Tan EK. Biomed Res Int. 2014	SÍ	No referido	No referido	No referido	SÍ (-)	NO	SÍ	NO	No referido	No referido (+)	SÍ	SÍ	(-)
Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, Jiang J, Peng W et al. Brain Behav. 2020	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	(++)
Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D and Kozubski W. Front. Neurol. 2019	SÍ	No referido	SÍ	No referido	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	No referido (+)	NO	NO	(+)
Itzhaki, R. F., et al. J Alzheimers Dis. (JAD). 2016	MANUSCRITO DE AUTOR												4 (++)
Miklosy J. J Neuroinflammation. 2011	SÍ	No referido	No referido	No referido	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	No referido (+)	NO	SÍ	(+)
Mawanda F, Wallace R. Epidemiol Rev., 2013	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	No referido	SÍ	SÍ	SÍ	(++)
Kumari, R., et al. Inflamm. Cell Signal. 2017	SÍ	No referido	No referido	SÍ	No referido	NO	SÍ	SÍ	SÍ	No referido (+)	NO	SÍ	(-)
Sochocka, Marta; Zwolinska, Katarzyna; Leszek, Jerzy. Current neuropharmacology. 2017	SÍ	No referido	No referido	No referido	No referido	NO	SÍ	NO	No referido	No referido (+)	NO	SÍ	(-)
Patrick, Kristin L., et al. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2019	SÍ	No referido	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	No referido	No referido (+)	NO	SÍ	(+)
McManus, Róisín M., and Michael T. Heneka. Alzheimer's Res Ther. 2017	SÍ	No referido	SÍ	SÍ	No referido	NO	SÍ	NO	No referido	No referido (+)	NO	SÍ	(+)

**Tabla 2. Calidad de la evidencia.** Se incluyen todos los estudios analizados siguiendo los criterios de la escala SIGN.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Con el objetivo de sintetizar la numerosa información al respecto, presentaremos los resultados clasificados entre infecciones bacterianas y víricas (ver tabla 3 al final del apartado resultados).

##### 3.1.1. INFECCIONES BACTERIANAS

Se ha observado una relación de la EA con las siguientes infecciones:

- **Espiroquetas (*Borrelia burgdorferi* y *Treponema Pallidum*):** se han sugerido como causa de algunos casos de EA debido a la observación de lesiones cerebrales corticales muy similares a las de la EA en estadios tardíos de la Enfermedad de Lyme (7, 8, 9) por **Borrelia Burgdorferi**, y en la forma atrófica de paresia general en la sífilis terciaria causada por el **Treponema Pallidum** (6, 7, 8). Además, se ha detectado la presencia de espiroquetas en muestras cerebrales de pacientes con EA (7, 9, 12) al compararlas con las procedentes de controles (7, 12) incluso en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad (7). En este sentido se ha estimado un riesgo diez veces mayor de desarrollar EA tras sufrir una espiroquetosis (12).

En concreto, se ha encontrado y aislado **Borrelia Burgdorferi** en muestras de cerebros post-mortem de pacientes con EA (8, 11, 12) así como en la sangre y LCR (8, 9), al compararlo con controles sanos (9). Los antígenos y genes bacterianos detectados se localizaban en depósitos de A $\beta$  (8, 9, 11, 12), postulándose la inducción bacteriana de un acúmulo de A $\beta$ , fosforilación de proteína TAU e incremento de los niveles de AbPP (8, 11, 12). Así mismo, se han detectado niveles aumentados de anticuerpos anti-Borrelia en plasma de pacientes con EA (12). Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de detectar ADN de la bacteria en ninguna muestra analizada (8, 11), ni tampoco se ha podido definir el mecanismo por el cual la bacteria atraviesa la BHE (11).

Igualmente, **Treponema Pallidum** ha sido detectada en muestras cerebrales de pacientes con EA y se ha relacionado con la formación de ovillos neurofibrilares e hilos de neuropilo (6, 8), así como con depósitos de A $\beta$  en casos de sífilis terciaria con paresia general (7).

- **Chlamydia pneumoniae (C.p):** destaca por ser una de las principales causas de muerte en los pacientes con EA (12). Diferentes estudios han evidenciado una significativa presencia de *Chlamydia pneumoniae* en muestras de tejido cerebral post-mortem de pacientes con EA con respecto a los controles (8, 11), estando presente únicamente en áreas afectadas

en la EA o en relación con las placas de A $\beta$  y ovillos neurofibrilares (8). Sin embargo, no ha sido posible establecer una relación directa entre la presencia del microorganismo en el LCR y el número de lesiones anatomopatológicas de la EA (8). Así mismo, se han detectado anticuerpos anti-c.p en pacientes con EA, relacionándose con un mayor riesgo (8), incluso quintuple (12), de desarrollar EA tras la infección. Esta susceptibilidad se ha visto aumentada en presencia de APOE4 (12). En este sentido, diversos estudios han demostrado una mejoría clínica de la EA tras el tratamiento antibiótico y la erradicación de la bacteria (8, 12). Contrariamente, varios estudios no encontraron relación entre la bacteria y la EA (8).

- **Helicobacter pylori (H.p)**: se ha observado una prevalencia significativamente mayor de H.p en biopsias de mucosa gástrica (8, 12), así como mayores niveles de anticuerpos anti-H.p en pacientes con EA que en sus controles (8, 11, 12) o en pacientes con demencia vascular (8). Estudios con pacientes con EA infectados y no infectados reportan una correlación directamente proporcional entre la infección y los niveles de IgG anti-h.p con los niveles de proteína TAU y la severidad del deterioro cognitivo evaluado por el test Mini-Mental, respectivamente (8, 12). Igualmente, se ha asociado con el desarrollo de un deterioro cognitivo leve, el cual precede a la EA en la mayoría de los casos (8). En concordancia, la erradicación de la bacteria con triple terapia supuso una mejoría del estado cognitivo y funcional a los dos años tras la erradicación de la infección con respecto al inicio y una tasa de supervivencia a los 5 años significativamente mayor, a diferencia de los pacientes no respondedores al tratamiento antibacteriano (8).

El mecanismo exacto por el cual la bacteria puede jugar un papel en el desarrollo de EA continúa siendo incierto, sugiriéndose un mecanismo indirecto ante la ausencia de neurotropismo bacteriano (8); no obstante, de los estudios analizados solo uno no encontró relación directa entre la infección por H.p y la EA (8).

### 3.1.2. INFECCIONES VÍRICAS

- ***Virus Herpes Simple Tipo 1 (HSV-1)***: se ha observado ADN vírico en el cerebro de personas con EA en colocalización con placas seniles (6), estando presente en las regiones cerebrales típicamente afectadas en la EA (12). Además, su prevalencia es mayor en las muestras de casos que de controles (8), aunque este último hallazgo no se pudo replicar. Igualmente, diversos estudios demuestran que el virus puede inducir el procesamiento de

la proteína precursora de amiloide (APP) y formación de placas de amiloide (12), así como fosforilación de proteína TAU y desmielinización neuronal (3).

Significativamente, en relación con esta hipótesis infecciosa de la EA más de 100 estudios consideran el HSV1 como factor de riesgo para su desarrollo (6). Esta hipótesis se basa especialmente en la co-seropositividad de APOE4 y HSV1 (6, 8, 12), existiendo una susceptibilidad notoria a la infección por HSV1 en presencia de APOE4 (12). En este sentido, se ha demostrado, mediante un estudio de cohortes, que existe un aumento significativo del riesgo de padecer EA asociado a la infección tras controlar otros factores de riesgo (8).

- **Virus herpes humano 1 (HHV-1):** ya en 1982 se observó neuroinflamación inducida por el HHV-1 en áreas cerebrales afectadas en estadios iniciales de la EA (10), lo que se ha confirmado posteriormente (10). Además, se ha hallado ADN viral en placas seniles de cerebros humanos, siendo su prevalencia significativamente mayor en ancianos que en jóvenes o niños (10). Otros hallazgos señalan cambios anatomopatológicos típicos de la EA inducidos por el virus en su reactivación (10). Así, distintos estudios han sugerido como factor de riesgo de EA la reactivación del HHV-1, tanto independientemente (10), como en concomitancia con el alelo 4 del gen de la apolipoproteína E (APOE4) (10). Sin embargo, el rápido deterioro cerebral que acontece en la encefalitis por virus herpes simple crea incertidumbre en el papel del HHV-1 en el gradual desarrollo de la EA (10).
- **Citomegalovirus (CMV):** estudios de casos y controles relacionan seropositividad para CMV con el desarrollo de EA (9, 10, 12) y deterioro cognitivo (10). Igualmente, su coinfección con el HSV1 se ha asociado a puntuaciones menores del MMSE en ancianos (12). Así mismo, existe una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de IgG específica anti-CMV y los ovillos neurofibrilares intraneurales (NFT) (10). Por último, también se le ha observado que la infección con CMV origina una progresión acelerada tanto del deterioro cognitivo como del desarrollo de la EA (12).
- **Virus de sarampión:** la asociación de este virus con la enfermedad se deriva de la presencia de ovillos neurofibrilares e hilos de neuropilo, característicos de la EA, en el cerebro de pacientes con panencefalitis esclerosante subaguda (8) provocada por la persistencia de una infección por este virus.

### 3.2. LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se ha evidenciado que los potenciales factores etiológicos de la EP son tanto la disfunción del sistema inmune (3, 4), inducida por infecciones neurotrópicas (2, 3) y que deriva en una

enfermedad inmuno-mediada (3, 4) que cursa con neurodegeneración, como la propia neuroinflamación (3) caracterizada por la respuesta microglial (2, 4) y el posterior desarrollo de la enfermedad.

Los microorganismos que se han visto relacionados, junto con los artículos seleccionados, se citan a continuación (ver tabla 3 al final del apartado resultados).

### 3.2.1. INFECCIONES BACTERIANAS

Se ha observado una relación de la EP con las siguientes bacterias:

- **H. Pylori:** estudios señalan una mayor prevalencia de H.p en pacientes con EP que en controles apareados por edad (2, 11), por lo que se establece la infección bacteriana como factor de riesgo de EP (4, 5). Igualmente, un meta-análisis de casos y controles, junto con otros estudios (5), encontró, utilizando la escala UPDRS, un empeoramiento de la clínica motora en pacientes con EP asociado a la infección por H.p (2).

El mecanismo etiopatogénico tanto del aumento de riesgo de EP, como de la exacerbación o empeoramiento clínico de la EP ya instaurada asociado al H.p es múltiple. Algunos estudios han observado una síntesis aumentada de sustancias reactivas del oxígeno y del nitrógeno, ante la presencia de H.p, induciendo una inflamación cerebral crónica con daño de neuronas dopaminérgicas a través de diferentes vías (4, 11). Otros estudios abogan por un papel independiente de la reacción inmune generada, que ocasionaría una disrupción de la BHE, activación de la microglía y, finalmente, daño del sistema nigroestriatal dopaminérgico (2, 5, 11). Por el contrario, otros estudios señalan una interacción bidireccional del eje cerebro-intestinal donde las noxas intestinales generadas por H.p, desempeñarían una función relevante en la EP (2, 5, 11). Por último, se ha postulado como explicación del empeoramiento clínico de pacientes con EP infectados, la alteración de la biodisponibilidad de la L-dopa (2, 4, 11), bien por sea por la disminución de su absorción debida al daño duodenal (2) o a la neutralización bacteriana del ácido gastrointestinal (11), o bien por la inactivación del fármaco por las especies reactivas del oxígeno generadas por H. pylori en el intestino (2, 11).

Todas estas hipótesis sobre el papel de H.p. en la EP se sustentan en que existe una significativa mejoría clínica tras la erradicación de la bacteria (2, 5).

- **Micobacterias:** distintos estudios recientes indican una relación entre las micobacterias y los genes relacionados con la integridad neuronal y la EP; en concreto, se ha observado una que alteraciones en genes relacionados con la EP, tales como LRRK2, PARK2 y PINK1

confieren susceptibilidad a la infección por micobacterias y especialmente a **M. leprae** (11). Sin embargo, a día de hoy se desconoce el mecanismo de esta asociación (11).

1. En este sentido, se ha observado un riesgo 1.38 veces mayor de padecer EP en pacientes infectados por **M. tuberculosis** que en la población general (11). En cuanto al tratamiento de la infección, se ha observado en ratones intoxicados con MPTP+ que la vacuna para la bacteria de la tuberculosis tiene un efecto protector, disminuyendo la muerte neuronal y la activación de la microglía que acontece en la EP, lo que sugiere un papel de la respuesta inmune desencadenada por la infección tuberculosa en la inducción o exacerbación de disfunción del SNC (11).

- **Otras bacterias:** En relación con la EP también se han asociado otras bacterias tales como *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pyogenes*, *Borrelia burgdorferi* y las causantes de la fiebre reumática y la escarlatina (3, 4). Sin embargo, el reciente meta-análisis de Hui Wang et al. (4), junto a otros estudios (3), no demostró una asociación significativa entre la infección por *B. pertussis* y la escarlatina y el riesgo de padecer EP (4), posiblemente por el limitado número de estudios existentes (3, 4).

### 3.2.2. INFECCIONES VÍRICAS

- **Virus de la hepatitis C (HCV):** la evidencia señala una asociación entre la infección por HCV y el riesgo de desarrollar EP (4). Se sugiere que el virus ocasiona daño neural dopaminérgico a través de las citoquinas proinflamatorias liberadas por la infección (4). Alternativamente, se ha observado que el efecto tóxico del HCV sobre las neuronas dopaminérgicas se asemeja al producido por la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (4), que se emplea como modelo de parkinsonismo en animales. Por último, a pesar de existir informes que muestran un aumento en la incidencia en pacientes infectados tratados con interferón, parece que se trata de un parkinsonismo farmacológico por lo que, a día de hoy, se concluye que el tratamiento antiviral efectivo supone una disminución del riesgo de EP (4).
- **Virus influenza A:** la evidencia sugiere un el riesgo aumentado de desarrollar EP asociado a ataques repetidos de influenza (5). Sin embargo, no se obtuvo relación entre el haber padecido la infección y el posterior desarrollo de EP (4, 5). Similarmente, otros estudios describen una relación positiva significativa entre el haber padecido una infección grave de y el desarrollo de síntomas parkinsonianos (5). En concordancia, estudios con ratones indican la inducción vírica de una respuesta inmune innata que además de una pérdida de

neuronas dopaminérgica transitoria, conlleva una activación microglial duradera (5). Por otro lado, tanto la vacunación como el tratamiento de pacientes infectados con Oseltamivir carboxilado, un profármaco antiviral selectivo contra el virus de la gripe, se relaciona inversamente con la incidencia de EP (5).

- **Virus herpes simple 1 (HVS-1):** existe una mayor incidencia de HSV-1 en pacientes con EP que en controles (5). Los estudios más recientes, a diferencia de otros anteriores, indican una asociación entre el HVS-1 y la EP (4, 5). Además, parece existir una correlación positiva entre la carga infecciosa existente en el suero y la severidad de los síntomas de la EP, así como unos niveles plasmáticos de citoquinas inflamatorias y alfa-sinucleína más elevados (5). Recientemente, se ha hipotetizado un posible mimetismo molecular entre el HSV-1 y la alfa-sinucleína que se deposita en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) (5), de manera que pacientes con EP infectados por HSV-1 mostrarían una mayor destrucción neuronal dopaminérgica, debido a la reacción cruzada (5).
- **Otros virus** analizados en relación con la EP incluyen: el virus de la hepatitis B, el virus de la parotiditis (3, 4), EBV, CMV, HHV-6, VZV y el virus de la rubeola (4). Sin embargo, diferentes estudios (4, 3) no han podido demostrar, quizás debido a su limitado número, la relación de estos virus con el riesgo de padecer EP (4). Incluso, en el caso del virus del sarampión, se ha observado una relación negativa del virus con la EP tras excluir el estudio de Vlajinac et al. (4).

### 3.3. APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS INFECCIONES SOBRE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Tras el análisis de los artículos seleccionados, observamos como muchos de ellos se referían a la influencia de los tratamientos contra las infecciones, bacteriana o víricas, en el progreso de la EA y EP. Por ellos consideramos relevante analizar las evidencias existentes al respecto e incluir un punto relativo a este tema en los resultados de nuestro trabajo.

Como se ha indicado previamente, ya hay indicios del beneficio del tratamiento erradicador del *H. Pylori* en las enfermedades neurodegenerativas (2, 8). Cinco estudios de los 10 incluidos en un metaanálisis que estudiaba la relación entre *H. pylori* y la EP hallaron una reducción significativa de las puntuaciones en la UPDRS-III tras el tratamiento antibacteriano [SMD (95% CI): 6.83 (2.29, 11.38),  $P=0.003$ ] (2). Así mismo, otro estudio encontró una gran mejoría del estado cognitivo y funcional propios de la EA con respecto a la evaluación inicial tras la

erradicación de H.pylori con triple terapia a partir de los dos años libres de infección (8, 12), y resultando en una tasa de supervivencia a los 5 años representativamente mayor (8, 12).

La evidencia de una implicación del sistema inmune en el desarrollo y progresión de la EP ha impulsado la investigación de terapias inmunes para prevenir la pérdida neuronal y potenciar el crecimiento neuronal (3, 11). Estudios en modelos preclínicos de la EP en los que se ha utilizado **terapia génica anti-inflamatoria**, mediante la sobreexpresión de una molécula TNF dominante negativa que bloquea la señalización de TNF nativa, han observado una disminución en la muerte celular dopaminérgica inducida por 6-OHDA (una toxina ampliamente utilizada para inducir destrucción de neuronas dopaminérgicas y como modelo murino de EP), incluso tras una administración tardía de la toxina (3). Así mismo, en un estudio con ratones  $IFN\beta^{-/-}$ , la **terapia con el gen de IFN- $\beta$**  previno la aparición de síntomas parkinsonianos y la pérdida de neuronas dopaminérgicas (11).

Un enfoque distinto ha sido el uso de **AINES**. Estos parecen reducir el riesgo de desarrollar EP (3), ya que se ha visto que reducen la activación de la microglía y el daño neuronal en modelos con degeneración neuronal (3). Su componente neuroprotector puede ser el ácido sulfhídrico que libera derivados de L-DOPA que alcanzan el cerebro y reducen los niveles de oxidación y activación microgliales (3). Así mismo, un bloqueo aún más selectivo de la degeneración neuronal se ha conseguido con el uso de **inhibidores de la COX-2**, lo cual se basa en la demostrada elevación de los niveles de COX-2 en la EP (3).

Por último, parece eficaz el uso de **vacunas y antivirales o antibacterianos** para su prevención. Por ejemplo, tanto la vacunación (5) como el tratamiento con Oseltamavir carboxilado en pacientes infectados por el virus influenza A (5) se relaciona inversamente con la incidencia de EP. Igualmente, la evidencia indica que el tratamiento antiviral efectivo anti-HVC supone una disminución del riesgo de EP (4).

También se han realizado investigaciones en búsqueda de terapias efectivas para la EA relacionada con las infecciones y neuroinflamación.

Se ha observado que la terapia **antiviral** inhibe los cambios patológicos de la EA producidos por virus (10). Estudios “in vitro” demuestran un bloqueo en la formación de proteína A $\beta$  y tau inducidas por HSV-1 mediante el uso de antivirales tales como el Aciclovir (6). Resultados similares se obtuvieron tras el tratamiento **antibacteriano** para H. influenzae y otras infecciones (12).

Del mismo modo, se han hallado resultados prometedores para la EA relacionada con el HHV-1 con el uso de **inmunoglobulina intravenosa (IVIg)**: su uso en varios pacientes con EA

infectados mostró una buena tolerancia del fármaco y estabilización o incluso mejoría clínica en algunos aspectos en los tests neuropsiquiátricos (10).

Por otro lado, al igual que en la EP, la evidencia sugiere una reducción del riesgo de desarrollar EA con el uso de **AINES**, gracias a que inhiben la producción de prostaglandinas inflamatorias (10). Teóricamente, gracias a esa inhibición de la respuesta inmune, demostrada en ensayos clínicos, y disminución de la neuroinflamación, el uso de AINES previo al desarrollo de la EA podría reducir la producción de péptidos de A $\beta$  y el riesgo de desarrollar la enfermedad (10). Numerosos estudios en humanos aportan pruebas de esta disminución del riesgo (10). Por tanto, estrategias terapéuticas que reduzcan la respuesta inmunitaria podrían considerarse un potencial tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas antes de su instauración clínica. Sin embargo, otros autores y ensayos randomizados sugieren que la terapia con AINES en la EA clínicamente establecida sería ineficaz o no tendría la capacidad de prevenir la aparición de demencia en sujetos cognitivamente normales y/o con solo un deterioro leve (10). Incluso, se ha determinado que el tratamiento con inhibidores de la COX-2 puede exacerbar el depósito de A $\beta$  en el cerebro (10). En conclusión, el efecto beneficioso de los AINES sobre la patofisiología de la EA resulta intrigante, pero incierto (10).

La evidencia también sugiere una actividad anti-inflamatoria de los **inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE)**, al desencadenar la elevación de acetilcolina y la activación de los receptores colinérgicos de las células gliales desencadenadas (10), lo que se observó en estudios experimentales con modelos animales usando Donepezilo (10). Igualmente, otro estudio señala que su uso en pacientes produjo una marcada atenuación de la liberación de citoquinas por las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (10). El meta-análisis realizado por Wang, C-H et al. refuerza la función terapéutica de los inhibidores de la colinesterasa en la EA (10) y, en base a ello, se concluye que la combinación de Memantina (inhibidor glutamatérgico) con inhibidores de la colinesterasa es eficaz para mejorar la progresión y aparición de EA (10).

Así mismo, se ha observado que la vacunación frente a H. influenza y otras infecciones (11, 12), como el HHV-1 (10), reduce significativamente el riesgo de desarrollar EA (11, 12) pudiendo actuar como método preventivo (10).

Por tanto, estrategias terapéuticas que reduzcan la respuesta inmunitaria podrían considerarse un potencial tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas antes de su instauración clínica (10).

Autor, revista y fecha	Nº de estudios analizados	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medidas de resultados	Resultados sobre la relación infección/ alteración inmune - EA o EP	Resultados sobre la relación tratamiento - EA o EP	Riesgo de sesgo	Conclusiones
Dugger BN, Dickson DW. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016		Revisión sistemática	1-	Detallar la patología humana de seleccionadas enfermedades neurodegenerativas, centrándonos en su principal proteína agregada.				Riesgo poco claro. Falta de información.	El acúmulo predominante de proteína seguirá siendo el método utilizado para su diagnóstico. Todo ello sumado a la clínica, duración, severidad y estudio molecular y genético, dado que hay una heterogeneidad patológica entre pacientes.
Dardiotis E et al. Clin Neurol Neurosurg. 2018	17 estudios analizados	Meta-análisis de casos y controles, y observacionales en las dos primeras fases. Ensayos controlados randomizados en la 3ª fase.	2++	<b>Objetivo principal:</b> Evaluar la prevalencia de la infección por HP en pacientes con EP y elucidar la relación de dicha infección con el estado clínico de la EP. <b>Objetivo secundario:</b> Examinar la posible influencia de la erradicación de HP en la severidad de la clínica motora de la EP.	1. Numero cardinal o porcentaje de pacientes infectados en ambos grupos. 2. Media de la escala clínica UPDRS. 3. Índice de heterogeneidad	<b>Infección de HP:</b> 7/10 estudios reportaron una mayor prevalencia de la infección en pacientes con EP que en controles sanos. Existía una baja heterogeneidad entre estudios (I2=31%) <b>Puntuación media en UPDRS en pacientes infectados vs no infectados:</b> solo 3/7 estudios reportaron que HP podría empeorar la puntuación media de UPDRS. Existía una alta heterogeneidad entre estudios (I2= 19%)	<b>Puntuación media en UPDRS antes y después de la erradicación de HP:</b> 4/5 estudios reportaron una asociación significativa entre la erradicación de HP y un descenso en la puntuación media de la UPDRS-III. Existía una alta heterogeneidad entre estudios (I2=67%)	Riesgo bajo.	La infección por HP podría contribuir a la patogénesis y el pronóstico de la EP, ya que existe una mayor prevalencia de HP en pacientes con EP y su erradicación exitosa supone una mejora clínica medida por UPDRS. Aún así, se requieren más estudios a gran escala con datos clínicos unificados y adecuada potencia estadística para estimar exactamente el impacto de la infección y elucidar los mecanismos por los que HP influye en la patogénesis de la EP.
Chao Y, Wong SC, Tan EK. Biomed Res Int. 2014	117 estudios incluidos	Artículo de revisión	1-	1. Revisar la implicación del sistema inmune y los factores inflamatorios en la patogénesis de la EP. 2. Discutir potenciales dianas terapéuticas de la regulación inmune en la EP.		Algunos investigadores no encontraron asociación infección-EP, estudios recientes indican una relación significativa entre infecciones víricas (paperas, escarlatina, influenza, tos ferina y herpes simple) y el desarrollo de EP. Recientemente, se ha propuesto la alfa-sinucleína como una proteína prion-like capaz de afectar neuronas no alteradas.		Riesgo poco claro. No muestra la estrategia de búsqueda, ni los criterios de elegibilidad. Tampoco si la selección y evaluación de la calidad de evidencia fue realizada por dos investigadores.	La evidencia apoya una implicación de una disregulación de la respuesta inflamatoria en la EP que sería fruto de la acción de los genes relacionados con la EP. Sin embargo y dado que no se ha podido probar de forma segura una relación directa causal infección-EP, se requieren estudios centrados en una determinada respuesta huesped-patógeno.
Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, Jiang J, Peng W et al. Brain Behav. 2020	23 estudios	Meta-análisis de estudios de cohortes y de casos y controles.	1++	Estimar la asociación entre varias infecciones y el riesgo de EP con la revisión de estudios recientes.	Odds Ratio e índice de heterogeneidad	Las infecciones por <i>Helicobacter pylori</i> (HP; OR = 1.653, 1.426–1.915, p < .001), hepatitis C virus (HCV; OR = 1.195, 1.012–1.410, p = .035), <i>Malassezia</i> OR = 1.694, 1.367–2.100, p < .001), and <i>pneumoniae</i> OR = 1.595, 1.020–2.493, p = .041) muestran asociación significativa con un riesgo de EP. No se relacionan con un mayor riesgo de EP los virus influenza, herpes, hepatitis B, escarlatina, paperas, varicela, pertussis, sarampión. No existe una heterogeneidad significativa entre estudios. La heterogeneidad detectada se debía a uno de los estudios incluidos.	Tras el tratamiento antiviral contra el HCV se redujo el riesgo de EP en pacientes infectados por el virus (OR = 0.672, 0.571–0.791, p < .001)	Riesgo de sesgo bajo.	Puede que los pacientes infectados por HP, HCV, <i>Malassezia</i> y <i>Mycobacterium pneumoniae</i> tengan un riesgo mayor de desarrollar EP. Así mismo, el tratamiento de la HCV podría reducir ese riesgo.
Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D and Kozubski W. Front. Neurol. 2019		Revisión	1+	Explorar la relación entre patógenos infecciosos importantes y parkinsonismo, incluyendo los síntomas parkinsonianos desencadenados por infecciones, la contribución de las infecciones a la neuroinflamación y neurodegeneración asociadas a la EP, y las correlaciones epidemiológicas entre patógenos infecciosos y la EP idiopática.		1. Influenza A: aumenta el riesgo de desarrollar EP y este disminuye con la vacunación. 2. HSV-1: no su nivel en serum se correlaciona con la gravedad de la EP. 3. EBV: mayor seropositividad en pacientes con EP que en población general. 4. VZV: el tener un herpes zoster aumenta el riesgo de EP, pero infecciones por varicela en la infancia se relaciona inversamente con la EP. 5. HCV: mayor incidencia de EP en pacientes infectados. 6. JEV: los pacientes con EP presentan mayor incidencia de su infección que la población general. 7. HIV: la prevalencia de EP en infectados es similar a la del resto, pero este inicia más precozmente. 8. <i>H. pylori</i> : mayor prevalencia en pacientes con EP, mayor riesgo de EP en población general y los pacientes con EP infectados presentan una mayor severidad de la clínica motora.	La erradicación de HP supone una mejora de la clínica motora en pacientes con EP infectados.	Riesgo de sesgo poco claro. No refiere la evaluación del riesgo de sesgo del estudio, ni la estrategia de búsqueda y criterios de selección aplicados.	La neuroinflamación inducida por ciertos patógenos puede estar implicado tanto en el desarrollo como en la progresión de la EP. Sin embargo, no se puede establecer que todos los casos de EP están asociados a un aumento de la inflamación e infección crónica subyacente. A su vez, no todo estado inflamatorio conduce al desarrollo de EP. Por tanto, la disregulación del sistema inmune puede inducir el desarrollo de EP en individuos genéticamente predispuestos a la enfermedad. Se necesita más investigación para examinar el grado implicado y alcance de los patógenos y citoquinas inflamatorias en la patogenia de la EP.
Itzhaki R, F., et al. J Alzheimers Dis. (JAD). 2016.		Manuscrito de autor	4	Expresar su preocupación ante la desatención hacia el papel de las infecciones en la EA.	Detección de signos de la infección (Ag o Ig) en muestras post mortem de cerebro de pacientes con EA. Estudios genómicos. Análisis de serum para las infecciones.	1. HSV1 es un factor de riesgo, directo o indirecto, importante para el desarrollo de EA. Este es mayor en individuos APOE4+. Solo hay 3 estudios que no lo apoyan. 2. La encefalitis por herpes simple cursa con daño en regiones cerebrales localizadas asociadas con la memoria, cognición y procesos afectivos. 3. Hay una mayor prevalencia de infección vírica o de otro tipo en personas de avanzada edad. Hay evidencia creciente de que la b-amiloide es un péptido antimicrobiano, apareciendo en las infecciones como mecanismo de defensa.	El tratamiento de la infección (por ejemplo de HSV1, <i>Chlamydia pneumoniae</i> y muchas espiroquetas) puede que ralentice o incluso frene la progresión de la EA.	Riesgo de sesgo poco claro. Falta de información.	Agentes infecciosos (HSV1, C. pneumoniae y espiroquetas) alcanzan el SNC y permanecen latentes. Al envejecimiento y deterioro del sistema inmune pueden reactivarse. Consecuentemente se produce daño neuronal - directo por acción vírica e indirecto por la inflamación inducida - de forma recurrente, suponiendo una disfunción sináptica progresiva, pérdida neuronal y, finalmente, EA. Entretanto, se crea amiloide- $\beta$ , que parece ser un mecanismo de defensa. Se requiere investigar el rol de los agentes infecciosos en el desarrollo de EA, realizando ensayos prospectivos con tratamiento antimicrobiano.

Autor, revista y fecha	Nº de estudios analizados	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medidas de resultados	Resultados sobre la relación infección/ alteración inmune - EA o EP	Resultados sobre la relación tratamiento - EA o EP	Riesgo de sesgo	Conclusiones
Miklosy J. J. Neuroinflammation. 2011		Revisión	1+	Analizar críticamente la asociación y causalidad entre las espiroquetas y la EA, basándose en la gran data disponible y en los criterios de Koch y Hill.		<ol style="list-style-type: none"> <li>En en estadios tardíos de la enfermedad de Lyme por B. burgdorferi también ocurre una demencia con atrofia cortical y microgliosis también ocurre</li> <li>Signos de infección por B. burgdorferi colocalizan con b-amiloid.</li> <li>Hay una asociación significativa entre espiroquetas periodontales y EA, siendo detectadas en el 93.7% de pacientes con EA evaluados frente al 33.3% de controles.</li> <li>Dos estudios no detectaron signos de infección por espiroquetas en el cerebro de pacientes con EA.</li> </ol>	El tratamiento adecuado de la infección por espiroquetas puede prevenir el desarrollo de EA, al igual que ocurre en la sífilis.	Riesgo poco claro. Falta de información.	Varias espiroquetas (B. burgdorferi y 6 patógenos periodontales) se detectaron en cerebros de pacientes con EA. Además, "in vitro" inducen depósito de amiloide y proteína TAU fosforilada. Por tanto, su infección crónica puede cronificar la neuroinflamación y aumentar el depósito de amiloide iniciado en la EA tiempo antes de la demencia manifiesta. El resultado de la infección en el individuo viene determinado por su predisposición genética, por la virulencia y biología del microbio, y por factores ambientales. Se debe investigar la posibilidad de prevención de la demencia con el tratamiento de la infección.
Mawanda F, Wallace R. Epidemiol Rev. 2013.	77 artículos entre los que se incluyeron: casos y controles, informes de casos y 4 series de casos.	Revisión sistemática epidemiológica	2++	<ol style="list-style-type: none"> <li>Examinar si la neuropatología de la EA es compatible con una causa infecciosa.</li> <li>Revisar sistemáticamente la evidencia que asocia ciertos agentes infecciosos con la EA en humanos.</li> <li>Considerar la evidencia que sugiere que varias infecciones clínicas y subclínicas promueven indirectamente la progresión de la EA</li> <li>Buscar correlación entre los supuestos agentes infecciosos y la epidemiología de la EA.</li> <li>Sugerir una comprensión epidemiológica y estudios de base científica que puedan mejorar el actual entendimiento de la asociación infecciones-EA y, si posible, hallar formas de controlar la EA.</li> </ol>	Hibridación in situ, técnica de inmunoperoxidasa, Southern blotting, cultivo, ELISA, serología y, la gran mayoría, usaron PCR para detectar la infección.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Sólo se ha encontrado un artículo que no encuentre asociación entre la infección de HP y la EA.</li> <li>La evidencia indica una asociación de la infección por B. burgdorferi y la EA, siendo su prevalencia mayor en casos que en controles y se ha observado que induce hallazgos neuropatológicos análogos a los depósitos de b-amiloid y aumento los niveles de proteína tau hiperfosforilada.</li> <li>Otros patógenos de los que se ha encontrado una asociación significativa con la EA son: Chlamydia pneumoniae y HSV-1. Sin embargo, rigurosos estudios rigurosos no encontraron evidencia de asociación entre la EA estos patógenos.</li> </ol>	La evidencia es aún limitada, pero estos estudios preliminares indican que los pacientes con EA podrían beneficiarse de un tratamiento erradicar de HP.	Riesgo de sesgo bajo.	La evidencia recopilada que une la EA con una causa infecciosa no es concluyente, pero la cantidad de evidencia que sugiere una asociación es de tal que no se puede ignorar. Por ello, se requiere mayor investigación para: 1) establecer si la infección del SNC precede al inicio de la neuropatología de la EA o viceversa, 2) determinar si la infección sistémica aumenta el riesgo de EA, 3) definir el rol de las infecciones en la progresión y pronóstico de la EA y 4) examinar si el tratamiento anti-infeccioso en pacientes con EA mejora su calidad de vida y tasa de supervivencia.
Kumari, R., et al. Inflamm. Cell Signal. 2017		Revisión	1-	<p><b>Objetivo principal:</b> Explicar detalladamente las ideas emergentes que muestran la contribución del microbioma intestinal en las enfermedades neurológicas en humanos, con especial énfasis en la EA.</p> <p><b>Objetivo secundario:</b> ayudar al diseño de futuros estudios para la caracterización funcional y taxonómica del microbioma en pacientes con EA, que podría abrir la puerta a la creación de nuevas terapias.</p>		<ol style="list-style-type: none"> <li>La proteína Ab forma parte del sistema inmune innato normal y protege frente a la infección fúngica y bacteriana en ratones. Parece que también forma parte de microbios e induce respuesta inmune.</li> <li>La evidencia sugiere la implicación del sistema inmune innato en el inicio de la EA, lo que apoya un rol de los microbios.</li> <li>Distintos estudios sugieren una implicación del microbioma en la progresión de las enfermedades neurodegenerativas.</li> <li>Parecen guardar relación con la EA, los siguientes: Chlamydia pneumoniae, Toxoplasma gondii, HIV, virus de la hepatitis C y B, y CMV. También y significativamente las espiroquetas, especialmente B. burgdorferi; se ha observado la colocalización con placas de amiloide de Aβ de espiroqueta en las muestras cerebrales de pacientes con EA, a diferencia de en controles.</li> </ol>	Riesgo de sesgo poco claro. Información insuficiente.	El sufrir múltiples y/o complejas infecciones puede contribuir al inicio de EA y a su progresión. La exposición pre- y post-natal a patógenos juegan a enfermedades neurológicas como la esquizofrenia, TDC, el estrés o autismo muestran una mayor prevalencia de autoinmunidad causada por el microbioma. Esto sugiere que la exposición a vulnerabilidad genética a la autoinmunidad por el microbioma puede ser un factor determinante en las enfermedades neurológicas relacionadas con la edad, como la EA. Se requieren más investigaciones que comparen la relación microbioma-cerebro en personas sanas con aquellas en el envejecimiento. Ello sería útil para el diseño de nuevas terapias.	
Sochocka, Marta; Zwolinska, Katarzyna; Leszek, Jerzy. Current neuropharmacology. 2017		Revisión	1-	Revisar la evidencia existente sobre el posible papel de las infecciones y la inflamación crónica como factores de riesgo de la EA.		<p>Apoya un rol de los virus neurotrópicos de la familia Herpesviridae: HHV-1, CMV, y HHV-2, en la neuropatología de la EA. Evidencia reciente también indica una asociación entre HCV y demencia. Entre las bacterias especiales, destaca la infección por espiroquetas, así como patógenos periodontales (como Porphyromonas gingivalis o Treponema denticola) que podrían causar una periodontitis crónica y posiblemente contribuir al inicio clínico de la EA.</p>	Riesgo de sesgo poco claro. Información insuficiente.	Infecciones crónicas bacterianas, víricas y fúngicas pueden ser factores causales de la neuroinflamación observada en la EA.	
Patrick, Kristin L., et al. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2019		Revisión de estudios de casos y controles, de cohortes y de metanálisis.	1+	<ol style="list-style-type: none"> <li>Explorar la correlación entre la infección bacteriana, la disregulación inmune y las enfermedades del SNC, centrándose en las especies bacterianas que han sido relacionadas repetidamente con las tres enfermedades neurodegenerativas principales: EA, EP y esclerosis múltiple (MS).</li> <li>Explorar la evidencia que apoya la "hipótesis multifactorial" de la EP.</li> </ol>	PCR en casos y controles, cultivo, serología, Incidencia.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Posible componente de la inmunidad adaptativa en la patofisiología de la EP y en el desarrollo y exacerbación de EA.</li> <li>Hp: induce producción de citoquinas inflamatorias asociada a la exacerbación de EP y EA.</li> <li>La colonización asintomática por B. pertussis puede influir en la disfunción del SNC, pero no hay evidencia directa. Especial relación con el desarrollo de EA.</li> <li>Chlamydia pneumoniae: asociación significativa con enfermedades del SNC. Se desconoce cómo alcanza el cerebro.</li> <li>Posible papel de bacterias periodontales (P. gingivalis) en las enfermedades neurodegenerativas: puede inducir expresión de genes inflamatorios similares a los de la neurodegeneración.</li> <li>Treponema pallidum y B. Burgdorferi: posible papel en la patofisiología de la neurodegeneración. B. burgdorferi induce demencia en ratones transgénicos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>La terapia con IFN-β previene la pérdida de neuronas dopaminérgicas y síntomas parkinsonianos.</li> <li>El tratamiento con TFG-β1 o IFN-β protege de EA en ratones y parece disminuir la inflamación.</li> <li>La vacunación ante varias infecciones bacterianas (difteria, tetanus y pertussis) se asocia con descenso del riesgo de EA.</li> <li>La vacunación anti-tuberculosa protege de la muerte neuronal asociada a la EP y previene la activación microglial en ratones MPTP de la EP.</li> </ol>	Riesgo de sesgo poco claro. Falta de información.	El mayor problema de la "hipótesis infecciosa" de la neurodegeneración es diferenciar entre correlación y causalidad, siendo casi imposible concluir que una infección en concreto precipita una enfermedad neurodegenerativa determinada. Se requieren más estudios sobre los mecanismos moleculares por los que la infección desencadena cambios en el SNC.
McManus, Róisin M., and Michael T. Heneka. Alzheimer's Res Ther. 2017		Revisión	1+	Resumir el impacto de la inflamación en la progresión de la neurodegeneración, centrándose en el papel de la neuroinflamación relacionada con las infecciones en la demencia.		<ol style="list-style-type: none"> <li>Los ancianos son más susceptibles a las infecciones.</li> <li>Estudios indican una relación entre infección fúngica EA.</li> <li>Posible función antimicrobiana del amiloide β, confirmada "in vitro".</li> <li>La periodontitis es un factor de riesgo de EA: sujetos de avanzada edad con enfermedad periodontal previos de inicio de amiloide y fosforilación de TAU</li> <li>Chlamydia pneumoniae puede inhibir apoptosis neuronal in vitro y mantener la infección crónica. Las células infectadas se hallaron cerca de placas seniles y, en ratones, puede inducir la formación de amiloide.</li> <li>APOE4 supone mayor susceptibilidad para su infección.</li> <li>HSV-1 y CMV han sido implicados en la neurodegeneración. El HSV-1 es un importante factor de riesgo de EA en personas con APOE4 y, al mismo tiempo, su presencia confiere susceptibilidad a la infección vírica. Además, se ha visto que el HSV-1 induce el procesamiento de proteína β-amiloid.</li> <li>Por otro lado, se ha sugerido el CMV como promotor inflamatorio en la EA.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>La terapia con IFN-β previene la pérdida de neuronas dopaminérgicas y síntomas parkinsonianos.</li> <li>El tratamiento con TFG-β1 o IFN-β protege de EA en ratones y parece disminuir la inflamación.</li> <li>La vacunación ante varias infecciones bacterianas (difteria, tetanus y pertussis) se asocia con descenso del riesgo de EA.</li> <li>La vacunación anti-tuberculosa protege de la muerte neuronal asociada a la EP y previene la activación microglial en ratones MPTP de la EP.</li> </ol>	Riesgo de sesgo poco claro. No refiere la estrategia de búsqueda seguida, ni los criterios de selección de los estudios. Tampoco la evaluación del riesgo de la investigación.	Los pacientes con EA son más vulnerables a los efectos de una infección periférica que individuos sanos de igual edad. Varias infecciones víricas, bacterianas y fúngicas están asociadas al desarrollo de EA, pero no se sabe si son la causa directa de la demencia o si aprovechan el debilidad de la BHE de pacientes con EA y exacerbaban la neuroinflamación ya iniciada. Se requiere una detección y tratamiento precoces de las infecciones en personas ancianas y con demencia, grupos en los que vienen una presentación atípica. Por ello, se debe hacer un screening y vacunación frecuente.

**Tabla 3. Tabla de los artículos analizados en esta revisión sistemática.** Se incluyen todos los estudios analizados especificando entre otros parámetros el tipo de estudio, el nivel de evidencia, los objetivos, resultados, riesgo de sesgo y conclusiones.

## 4. DISCUSIÓN

### 4.1. Discusión de los resultados obtenidos

La EA y la EP son las dos enfermedades neurodegenerativas más frecuentes en la población, con un pico de incidencia en la tercera edad. Su pronóstico es poco esperanzador, siendo enfermedades crónicas caracterizadas por deterioro cognitivo gradual que finaliza en la muerte, sin existir tratamientos efectivos que modifiquen dicha evolución. Durante los últimos años, se han desarrollado numerosos estudios para conocer con mayor precisión su mecanismo etiopatológico, surgiendo con ello una “hipótesis infecciosa” de la génesis de algunos casos de EA y EP. Por eso, los objetivos de este trabajo han sido recopilar toda la evidencia existente sobre qué microorganismos pueden estar implicados y el mecanismo subyacente, e interesarnos por la búsqueda de nuevas terapias que permitan, si no evitar, al menos ralentizar la progresión de estas enfermedades.

#### 4.1.1. Las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Alzheimer

En relación con la EA se ha postulado participación tanto de las bacterias como de los virus.

En relación con las **infecciones bacterianas**: Se ha observado una relación de la EA con las siguientes bacterias:

**1. *Espiroquetas***: varios estudios sobre casos con EA y controles sanos apareados por edad detectaron espiroquetas en más del 91.1% (451/495) de las muestras cerebrales de pacientes con EA, no siendo así en las de los 185 controles (7, 12). Además, las muestras positivas pertenecían a pacientes con EA en fase inicial (7, 15, 16) indicando que la infección ocurre mucho antes del diagnóstico de demencia (7, 17).

Entre estas, *Borrelia burgdorferi* ha sido extensamente evaluada en la patogénesis de la EA, ya que ha sido directamente detectada y aislada en personas con EA, tanto en cerebro post mortem [(7, 18 - 21) y (7, 11, 22, 23)] como en sangre y LCR (7, 8, 9, 12, 17). Los antígenos y genes de la bacteria encontrados en los cerebros de pacientes con EA se localizaban en depósitos de A $\beta$  (7, 8, 9, 11, 12, 24). Similarmente, estudios “ex vivo” con células del SNC encontraron, tras 2-8 semanas de exposición a B.Burgdorferi, que la bacteria puede inducir acumulación de A $\beta$ , fosforilación de proteína tau y un incremento de los niveles de AbPP (7, 8, 11, 12, 25). y,

recientemente sugirió que el amiloide bacteriano, junto con el A $\beta$  del huésped, son los constituyentes de las placas seniles de la EA (12, 26). Así mismo, se han detectado niveles aumentados de anticuerpos anti-Borrelia en plasma de pacientes con EA (12, 27). Sin embargo, otros estudios no han hallado evidencia de una relación causal entre la infección por *B. Burgdorferi* y el desarrollo de la EA al no detectar ADN bacteriano en las muestras analizadas de pacientes con EA [(8, 11, 28) y (8, 9, 12, 22, 29 - 32)], por lo que, al desconocerse también la manera en la que la bacteria atraviesa la BHE, la participación de *B. Burgdorferi* en la EA queda en entredicho.

En el caso de *Treponema Pallidum* su evidencia se limita a estar implicada en el procesamiento del A $\beta$  al hallarse en las placas seniles de muestras cerebrales de pacientes con paresia general por *Treponema Pallidum* (7).

**2. *Chlamydia pneumoniae (C.p)*:** es una de las principales causas de muerte en los pacientes con EA (12). Se ha observado una alta presencia de la bacteria en áreas afectadas por la EA en muestras de tejido cerebral post-mortem de pacientes con EA utilizando varios métodos de detección incluyendo PCR, microscopía electrónica e inmunoelectrónica, cultivo, PCR inversa e inmunohistoquímica (8, 11, 33, 34). Similarmente, el estudio de casos y controles de Gerard et al., 2006 detectó gen bacteriano específicamente en astrocitos, microglía y neuronas cercanas a placas de A $\beta$  y ovillos neurofibrilares (8, 11). Sin embargo, no encontraron asociación entre la presencia del microorganismo en LCR con los niveles de proteína Tau hiperfosforilada o péptidos de beta amiloide (8). Más evidencia fue aportada por Paradowski et al. (35), quienes observaron, usando PCR, una asociación significativa entre la presencia del ADN bacteriano en LCR y el riesgo de padecer EA (odds ratio = 7.21) (8); según Maheshwari P et al. (36), se trata de un incremento quintuple de riesgo (12). Por otro lado, al igual que con el HVS-1, parece existir una mayor susceptibilidad a la infección por *C.p* y desarrollo de EA de los sujetos con APOE4 (12, 37). Por otro lado y adicionalmente, se ha observado que el tratamiento antibiótico en estos pacientes enlentece el deterioro cognitivo de la EA (12), y la erradicación de la bacteria en los pacientes infectados resulta en una importante mejoría clínica (8, 38). En este sentido, en un ensayo clínico randomizado (38), se halló que la conducta disfuncional en el grupo con EA tratado con Doxiciclina y Rifampicina tras tres meses de tratamiento fue significativamente menor que en el grupo con EA que recibió placebo (8). No obstante, varios estudios no encontraron evidencia suficiente para sugerir una asociación entre *C. pneumoniae* y la patogénesis de la EA (7, 8, 11, 12, 38-44). Por tanto, el papel exacto de *C.p* en la patogénesis de la EA no ha podido ser confirmado (8).

**3. *Helicobacter pylori* (HP):** su implicación se basa en la presencia de niveles de anticuerpos anti-HP mucho mayores en pacientes con EA en comparación con los controles (8, 11, 12, 45, 49) y con pacientes con demencia vascular (8, 46). Así mismo, se observó mayor prevalencia de H. Pylori en el estudio histológico de biopsias de la mucosa gástrica de pacientes con EA frente a controles con anemia ferropénica (8, 12, 47). Por otro lado, HP se ha visto relacionada con una mayor severidad del deterioro cognitivo en la EA. Esta sospecha radica en las significativamente inferiores puntuaciones en el Test Mini-Mental de los pacientes con EA infectados frente a las de no infectados (8, 12, 45, 49, 50), así como en la correlación positiva observada entre severidad clínica y niveles de inmunoglobulina G anti-HP en LCR (8, 12, 45). También se reportó niveles de proteína tau en LCR significativamente mayores en los infectados (8, 12, 49). Como ya hemos comentado, la erradicación de HP con triple terapia supuso una mejoría tanto del estado cognitivo como funcional característico de la EA a los dos años libres de infección con respecto a la evaluación inicial (8, 12, 48), y resultó en una tasa de supervivencia a los 5 años representativamente mayor (8, 12, 51). Por el contrario, aquellos tratados pero que permanecían positivos para HP a los dos años presentaron un mayor declive (8, 12, 51). Sin embargo, en la actualidad no se puede afirmar la participación directa de la bacteria en la etiopatología de la enfermedad, ya que se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual la bacteria puede contribuir a la génesis de la enfermedad (8). Dado que HP no muestra neurotropismo es improbable que se deba a una actuación bacteriana directa; no obstante, los efectos sistémicos que produce podrían inducir daño endotelial en el SNC, neuroinflamación y neurodegeneración (8). En cualquier caso, aunque la evidencia es aún limitada, el tratamiento frente a HP podría ser beneficioso en personas con deterioro cognitivo leve (8). Dada la relevante mejora clínica y de supervivencia de los pacientes con EA se debe insistir en su investigación con el fin de establecer medidas de cribado y preventivas.

En relación con las **infecciones víricas**, los virus, al igual que las espiroquetas, alcanzarían el SNC y quedarían latentes (6, 12). Con el envejecimiento, el detrimento del sistema inmune favorecería su reactivación y, por acción directa del microorganismo o por la respuesta inflamatoria inducida, se producirían los daños cerebrales responsables de la EA (6). La posible relación de algunos virus con la EA se evidencia en las siguientes infecciones virales:

**1. *Citomegalovirus* (CMV):** distintas evidencias apoyan su asociación a la EA (9, 10, 12). Entre ellas, tres estudios de casos y controles indican una asociación entre seropositividad para CMV

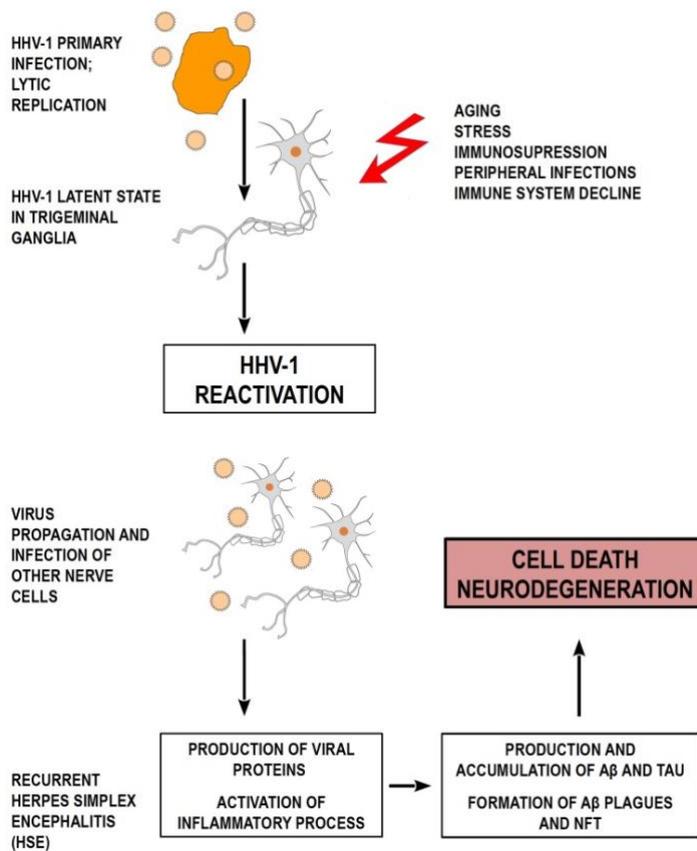
y el desarrollo de EA [(10, 12, 52, 53) y (9, 54)]. Similarmente, Barnes et al. muestran, en un estudio de cohortes prospectivo con 849 participantes mayores de 75 años sin demencia vascular o enfermedades vasculares, una relación entre seropositividad para CMV y un riesgo y aceleración incrementados de deterioro cognitivo y EA (10, 12, 55). En concordancia, la coinfección por CMV y HSV1 en ancianos se ha asociado a puntuaciones del MMSE más bajas (12, 56). También hay evidencia que confirma una relación entre CMV y la patología de la EA, en este sentido Lurain y cols. encontraron una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de IgG específica anti-CMV y los NFT (10, 54).

**2. HSV1:** su infección se ha visto asociada, directa o indirectamente, de forma significativa con la EA (8, 9), considerándose un factor de riesgo directo o indirecto en más de 100 publicaciones (6). Varios estudios observaron ADN vírico en el cerebro de personas con EA en regiones cerebrales típicamente afectadas en la EA como el hipocampo (12, 57), colocalizando con las placas seniles (6). Mediante análisis serológicos y PCR de cerebros post-mortem se ha observado una mayor prevalencia de HVS1 en las muestras de pacientes con EA que de controles, apoyando la hipótesis infecciosa de la EA (8). Sin embargo, estos últimos estudios no han podido ser replicados, por lo que el papel de la infección por HVS1 como factor inductor de la EA no se pudo corroborar (8). Por otro lado, estudios “in vitro” parecen evidenciar el papel del HVS1 en la etiopatogenia de la EA demostrando que induce el procesamiento de la APP, dando lugar a placas de amiloide (12, 58). Otros estudios indican que, además de depósitos de A $\beta$ , provoca fosforilación de tau y desmielinización neuronal, desencadenando déficits cognitivos como los observados en la EA y esclerosis múltiple (5, 59, 60).

Por otro lado, los posibles cambios génicos que acompañan a la EA, anteriormente descritos, y que aumentan la susceptibilidad a las infecciones son relevantes en la infección por HSV1. En relación con este tema, estudios con modelos murinos indican que los ratones que expresan ApoE4 presentan una carga viral de HSV1 significativamente mayor (12, 61) existiendo múltiples evidencias que describen un aumento considerable del riesgo de padecer EA derivado de la asociación genotipo ApoE4 e infección por HSV1 (6, 8, 12). No obstante, el HSV1 parece tener un papel intrínseco como factor de riesgo de EA: un estudio de cohortes de catorce años de seguimiento de 512 individuos sin demencia al inicio del estudio observó, tras controlar los factores de edad, género, nivel educacional y estado ApoE4, un riesgo significativamente mayor para desarrollar EA asociado a la seropositividad para anticuerpos IgM anti-HSV-1 (8, 62). Por tanto, la infección por HSV-1 es una de las que se postula que puede tener una participación más directa en la etiología de la enfermedad.

**3. Virus herpes humano 1 (HHV-1):** su papel en la EA fue descrito por primera vez en 1982 por Ball MJ (63), quien junto con otro estudio posterior (64), observó que inducía una neuroinflamación en las mismas áreas cerebrales afectadas en los estadios iniciales de la EA (10). Apoyándolo, estudios en cerebros humanos encontraron ADN viral dentro de las placas seniles, siendo frecuente el hallazgo en el cerebro de personas envejecidas a diferencia de en jóvenes o niños (10, 65). Además, estudios *in vitro* en neuronas infectadas con el virus demuestran que la reactivación del mismo podría inducir cambios celulares característicos del EA, como formación de placas de A $\beta$  y acumulación de proteína tau (10, 66, 67).

Por otro lado, parece que el HHV-1 podría ser un factor de riesgo para EA en concomitancia con el APOE4, en esta situación, el virus produce acumulación de A $\beta$ , incrementando la formación de placas de amiloide, y de proteína tau hiperfosforilada (1068, 69, 70). Además, al igual que en otros casos, la APOE4 supone mayor susceptibilidad a la infección por HHV-1 y HHV-2 (10, 65). Independientemente de la presencia de APOE4, un estudio prospectivo con alrededor de 3000 participantes mostró un incremento casi duplicado del riesgo de EA ante positividad para IgM anti-HHV-1 (signo de reactivación del virus) (10, 71). La mayor incertidumbre sobre el papel del HHV-1 en la EA se debe al corto periodo de tiempo en el que se produce el serio daño cerebral en la HSE, al contrario que la gradual neurodegeneración de la EA (10). Por ello, se ha propuesto que la EA por HHV-1 sea fruto de varios incidentes de HSE leve, en cada una de las cuales hay pérdida de memoria – síntoma neurológico principal de la EA (*figura 3*) (10).



**Figura 3. Esquema sobre la reactivación del virus HHS-1 y el daño cerebral asociado a la EA producido (Extraído de 10)**

#### 4.1.2. Las enfermedades infecciosas y la enfermedad de Parkinson

Los microorganismos que se han visto relacionados se citan a continuación.

En relación con las **infecciones bacterianas**, se ha observado una relación de la EP principalmente con las siguientes bacterias (figura 4).

**1. H. Pylori (HP):** Como ya mencionamos, HP está posiblemente implicada en la EA, pero también se ha relacionado con la EP. En este sentido en el meta-análisis de Hui Wang y cols. (4), junto a otros estudios, se observó una asociación positiva entre la infección por HP y el riesgo de desarrollar EP (5). Así mismo, encontraron que la infección causa una inflamación crónica en el SNC que conlleva daño de neuronas dopaminérgicas (4, 72) vía activación de la microglía (4, 11, 73), liberación de sustancias neurotóxicas (4, 11, 74), y/o de citoquinas proinflamatorias (11, 75) o induciendo respuestas autoinmunes (4, 76).

Por otra parte, otro meta-análisis de casos y controles, en una primera fase que incluía 10 estudios de casos y controles encontró en 7 de ellos una prevalencia significativamente mayor de HP en los casos con EP que en controles [OR (95% CI): 1.47 (1.27, 1.70); Pz<0.00001] (2) y [70% Hp +] (11, 77). Los casos y controles fueron apareados por sexo y edad en cinco de los siete estudios incluidos, y solo por edad en otro de ellos (2), por lo que la edad no actuó como factor

confusor. En la segunda fase, observaron, utilizando la escala UPDRS, un empeoramiento de la clínica motora en pacientes con EP relacionado con la infección por HP (2). Otros estudios también reportan esta correlación positiva severidad motora – seropositividad para HP (5, 78-82).

Investigaciones sobre el mecanismo subyacente sugieren que la bacteria induce la liberación de grandes cantidades de IL-1, -6, -8, -10, -13, TNF- $\alpha$  y otros factores de inflamación (2, 5), lo que ocasiona una disrupción de la BHE, activación de la microglía y, finalmente, efectos deletéreos en el sistema nigroestriatal dopaminérgico (2, 5, 11).

Por otra parte, el eje cerebro-tracto gastrointestinal, principal diana de HP, está íntimamente implicado en la EA; de hecho, las primeras neuronas donde se observa la acumulación de la alfa-sinucleína son las neuronas vagales preganglionares, siendo el estreñimiento una de los principales síntomas premotores de la EP (2, 11, 83). Por otro lado, también se ha sugerido que el empeoramiento motor en enfermos con EP infectados con HP responde a una alteración en la biodisponibilidad de la L-Dopa durante la infección (2, 4, 11, 78, 84, 85, 86).

Finalmente, en el metaanálisis anteriormente referido se halló, en una tercera fase, un descenso significativo de la media en la UPDRS-III tras la erradicación de la bacteria en 4 de los 5 estudios analizados (2).

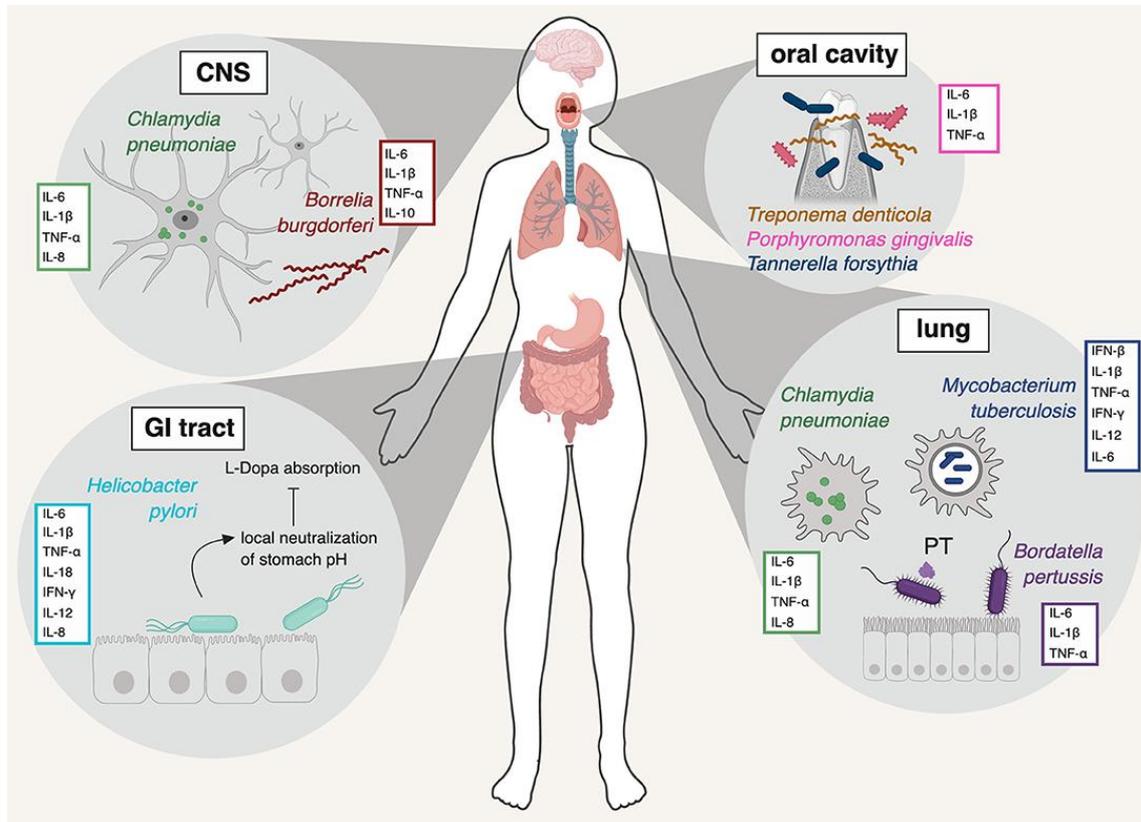
También se debe considerar la gran prevalencia mundial de esta bacteria, H.P coloniza la mucosa gástrica de más de la mitad de la población global, de forma que ese aumento de EP en relación con la infección puede estar sobreestimado, ya que afecta a gran parte de la población (4, 5, 84, 87, 88, 89).

Por tanto, HP podría contribuir tanto a la patogénesis como al pronóstico de la EP, siendo su erradicación de suma importancia. Sin embargo, el efecto de su erradicación en la progresión natural de la EP queda aún por investigar (4).

**2. *Micobacterias:*** al igual que con la EA, también se ha postulado la existencia de una relación entre las micobacterias y la EP de manera que genes asociados con la EP (LRRK2, PARK2 y PINK1) confieren susceptibilidad, además de para la EP, para la infección por micobacterias, especialmente para la infección por *M. leprae* (11). Sin embargo, a día de hoy se desconoce la causa de esta asociación (11).

***Mycobacterium tuberculosis:*** diversos estudios parecen evidenciar una asociación entre la tuberculosis y la EP (4, 11). Recientemente, un estudio de cohortes basado en población a nivel nacional sugirió un riesgo 1.38 veces mayor de padecer EP en comparación con la población general (11, 90). Apoyando dicho hallazgo, se vio que la vacunación contra la bacteria protege

parcialmente contra la muerte neuronal asociada a la EP y de igual manera previene la activación microglial en modelos de ratones parkinsonizados con MPTP (11, 91). Todo ello sugiere que la respuesta inmune desencadenada por *M. tuberculosis* puede inducir o exacerbar la disfunción del SNC asociada con la EP.



**Figura 4. Papel de las bacterias y disregulación inmune en la génesis y progresión de la enfermedad de Parkinson (Extraído de 11).**

En cuanto a las **infecciones víricas** relacionadas con la EP se han descrito las siguientes infecciones víricas como las que, con mayor probabilidad, pueden estar relacionadas con la EP.

**1. Virus de la hepatitis C (HCV):** el metaanálisis de Hui Wang et al. que incluía 23 estudios encontró un riesgo de desarrollar EP asociado a la infección por HCV (4, 92), lo que ya había sido indicado por un meta-análisis anterior que reportó una incidencia aumentada de EP en pacientes con hepatitis C (4, 93). Parece que, al igual que en otros microorganismos, el HCV induce una liberación de citoquinas inflamatorias que causarían daño de neuronas dopaminérgicas (4, 94, 95). Alternativamente, un estudio que asociaba estudios en pacientes con EP con modelos murinos de parkinsonismo, demostró que el HCV induce en los pacientes un efecto tóxico sobre las neuronas dopaminérgicas similar al producido por el MPTP en el modelo murino, aumentando, por tanto, el riesgo de padecer EP (4, 94). Apoyando los anteriores hallazgos, Hui Wang et al. observaron que el riesgo de EP en pacientes tratados con antivirales

de forma efectiva era menor que en aquellos no tratados (OR=0.672, IC: 0,571-0,791,  $p<0,001$ ), con muy baja heterogeneidad entre estudios ( $I^2=0,0\%$ ,  $p=0,376$ ) (4, 96, 97). Contrariamente, refieren la existencia de informes que muestran un riesgo aumentado de EP en pacientes infectados tratados con interferón, pero se sugiere la posibilidad de que este tratamiento induzca un parkinsonismo farmacológico (4, 96). Por tanto, se concluye que el tratamiento anti-HCV podría ser un potencial método preventivo de la EP (4).

**2. Virus influenza A (3, 5):** el desarrollo de encefalitis letárgica y parkinsonismo postencefálico en algunos casos de gripe tras contraer la infección en la pandemia de Influenza de 1918 fue lo que impulsó la formulación de una hipótesis infecciosa como origen de algunos tipos de EP (5). Sin embargo, la acción directa del virus influenza no se pudo confirmar (5), ya que no hay evidencia significativa de la invasión viral directa del SNC en los pacientes afectados (5, 98). Además, pese a cierto solapamiento clínico, existen diferencias clínicas y anatomopatológicas entre estas alteraciones y la EP (5). Por el contrario, algunos estudios señalan una relación positiva significativa entre el padecimiento de gripe influenza grave y síntomas parkinsonianos, así como una relación inversa con la vacunación (5, 99, 100) o el tratamiento con Oseltamivir carboxilado (5, 100). No obstante, no se ha observado un aumento en el riesgo de desarrollar una EP idiopática en individuos contagiados previamente al desarrollo de la enfermedad (5), asociación que tampoco se encontró significativa en el metaanálisis de Hui Wang y cols. de 2019 probablemente por el número limitado de estudios existentes sobre el tema (4). En contraste, sí se ha hallado un riesgo aumentado de parkinsonismo asociado al número de ataques de gripe influenza, sugiriendo que el daño neuronal por influenza puede tener un efecto acumulativo (5). Elucidando un poco el mecanismo de acción del virus, distintos estudios en ratones muestran una activación del sistema inmune innato tras la infección asociada a una pérdida transitoria de neuronas dopaminérgicas (5, 101), y a una persistente activación microglial (5, 102, 103). En la actualidad se precisan más estudios que diluciden el verdadero papel de este virus en relación con la EP.

**3. Virus herpes simple 1 (HSV-1).** En relación con este virus existe una cierta controversia en su relación con el riesgo de EP. Estudios recientes refieren una asociación entre el virus y la EP (4, 3, 5, 104, 105), observándose una mayor incidencia del mismo en personas con EP (5). De igual manera, existe una correlación entre el nivel de la carga infecciosa y la severidad de los síntomas clínicos de EP y niveles de citoquinas inflamatorias en suero y un aumento de  $\alpha$ -sinucleína (5, 106). Otros estudios recientes indican un mecanismo de mimetismo molecular entre el VHS-1 y

$\alpha$ -sinucleína en la pared de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc (5, 107, 108). Por tanto, el HSV-1 podría desencadenar una respuesta autoinmune en los pacientes con EP por reacción cruzada con la  $\alpha$ -sinucleína, produciendo así destrucción neuronal dopaminérgica (5, 107, 108).

En definitiva, se precisan más investigaciones que clarifiquen el rol de las infecciones en la patogénesis en el riesgo de padecer EP, con el fin de poder predecir y prevenir el desarrollo de EP y beneficiar a una gran cantidad de población (4).

#### 4.2. Limitaciones de nuestro estudio

En este estudio existen ciertas limitaciones. En primer lugar, solo se incluyeron estudios publicados en inglés o español, lo que puede sesgar la información. En segundo lugar, la selección de estudios, extracción de datos y evaluación de riesgo de sesgo han sido realizadas por un único investigador. En tercer lugar, varias de las revisiones incluidas presentan un riesgo de sesgo desconocido, por no haber evaluado la calidad de la evidencia revisada ni el riesgo de sesgo de su investigación. En cuarto lugar, la infección por parásitos, hongos y priones no fue evaluada en este estudio. Por último, puede haber un sesgo de publicación ya que no se buscó evidencia no publicada.

## 5. CONCLUSIONES

Durante los últimos de 10 años, el número creciente de estudios publicados sobre el papel de las infecciones en la neurodegeneración ha permitido el paso de una “hipótesis infecciosa” de las enfermedades neurodegenerativas a establecer determinados microorganismos como factores de riesgo clave de las mismas. Igualmente, ha potenciado la importancia de la prevención y tratamiento de la infección en estos pacientes, y ha abierto la puerta a una nueva vía de terapia basada en la reducción de la respuesta inmunitaria, la cual podría considerarse un potencial tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas antes del estadio clínico.

Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual la infección puede incrementar el riesgo o empeorar el curso de la EA o EP. El mayor problema es discernir entre correlación y causa; es imposible controlar las infecciones en la población y muchas de ellas son ubicuas en la población, por lo que es casi imposible concluir que una determinada infección predispone a enfermedad neurodegenerativa concreta.

Así mismo, pese a evidenciarse una mejora clínica de la EA o EP tras el tratamiento antibacteriano o antiviral de algunas infecciones, su efecto en la progresión natural de la enfermedad queda aún por investigar.

Por tanto, es esencial una mayor investigación para entender la contribución de las infecciones en la neurodegeneración, así como desarrollar terapias efectivas tanto de la neurodegeneración como de la infección y conocer el alcance de las mismas. Todo ello permitiría predecir e identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar EA o EP y aplicar un tratamiento preventivo o que modifique la historia natural de la enfermedad, disminuyendo su incidencia y el sufrimiento de una gran cantidad de población al mejorar su pronóstico y calidad de vida.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016; 9(7): a028035. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>
2. Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis AA, Siokas V, Michalopoulou A, Sokratous M et al. H. pylori and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity. Clin Neurol Neurosurg. 2018; 175: 16-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.09.039>
3. Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of inflammatory system involvement in Parkinson's disease. Biomed Res Int. 2014; 2014. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/308654>
4. Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, Jiang J, Peng W et al. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies. Brain Behav. 2020; 10 (3). doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1549>
5. Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D and Kozubski W. Infectious Etiologies of Parkinsonism: Pathomechanisms and Clinical Implications. Front. Neurol. 2019; 10: 652. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00652>
6. Itzhaki, R. F., Lathe, R., Balin, B. J., Ball, M. J., Bearer, E. L., Braak, H. et al. Microbes and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. (JAD). 2016; 51(4): 979-984. doi: <https://dx.doi.org/10.3233%2FJAD-160152>
7. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. J Neuroinflammation. 2011; 8 (90). doi: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-90>
8. Komaroff AL. Can Infections Cause Alzheimer Disease? JAMA. 2020; 324(3): 239–240. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4085>
9. Kumari, R., Verma, N., Paul, J. Potential contribution of microbiome in neurodegenerative diseases: Alzheimer's disease. Inflamm. Cell Signal. 2017; 4 (2). doi: <https://doi.org/10.14800/ics.1595>
10. Sochocka, Marta; Zwolinska, Katarzyna; Leszek, Jerzy. The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Current neuropharmacology*. 2017; 15 (7): 996-1009. Doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170313122937>
11. Patrick, Kristin L., et al. Exploring the “multiple-hit hypothesis” of neurodegenerative disease: bacterial infection comes up to bat. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2019; 9: 138. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00138>

12. McManus, Róisín M., and Michael T. Heneka. Role of neuroinflammation in neurodegeneration: new insights. *Alzheimer's Res Ther.* 2017; 9 (1): 14. doi: <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0241-2>
13. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010; 135 (11): 507–511
14. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editores). Capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. En: Centro Cochrane Iberoamericano (traductores). *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011, consultada en mayo 2021] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
15. Miklossy J, Darekar P, Gern L, Janzer RC, Bosman FT. Bacterial peptidoglycan in neuritic plaques in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res.* 1996; 2: 95-100.
16. Miklossy J. Chronic inflammation and amyloidogenesis in Alzheimer's disease: Putative role of bacterial peptidoglycan, a potent inflammatory and amyloidogenic factor. *Alzheimer's Rev.* 1998; 3: 45-51.
17. Miklossy J. Alzheimer's disease - A spirochetosis? *Neuroreport.* 1993; 4 (7): 841-848
18. MacDonald AB. Borrelia in the brains of patients dying with dementia. *JAMA.* 1986; 256 (16): 2195-2196.
19. MacDonald AB, Miranda JM. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease. *Hum Pathol.* 1987; 18 (7): 759-761.
20. MacDonald AB. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's Disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 539: 468-470.
21. Meer-Scherrer L, Chang Loa C, Adelson ME, et al. Lyme disease associated with Alzheimer's disease. *Curr Microbiol.* 2006; 52 (4): 330-332.
22. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol.* 2002; 17 (2): 113-118.
23. Poole S., Singhrao S. K., Kesavalu L., Curtis M. A., Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 36: 665–677. doi: <https://10.3233/JAD-121918>
24. Miklossy J, Khalili K, Gern L, et al. Borrelia burgdorferi persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis.* 2004; 6 (6): 639–649; discussion 673–81.

25. Miklossy J, Kis A, Radenovic A, et al. Beta-amyloid deposition and Alzheimer's type changes induced by *Borrelia* spirochetes. *Neurobiol Aging*. 2006; 27 (2): 228–236.
26. Miklossy J. Bacterial amyloid and CAN are important constituents of senile plaques: further evidence of the spirochetal and biofilm nature of senile plaques. *J Alzheimer Dis*. 2016; 53 (4): 301-11.
27. Bu XL, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015; 22 (12): 1519-25
28. Marques AR, Weir SC, Fahle GA, et al. Lack of evidence of *Borrelia* involvement in Alzheimer's disease [letter]. *J Infect Dis*. 2000; 182 (3): 1006–1007.
29. Pappolla MA, Omar R, Saran B, et al. Concurrent neuroborreliosis and Alzheimer's disease: analysis of the evidence. *Hum Pathol*. 1989; 20 (8): 753–757.
30. Gutacker M, Valsangiacomo C, Balmelli T, et al. Arguments against the involvement of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Alzheimer's disease. *Res Microbiol*. 1998; 149 (1): 31–37.
31. McLaughlin R, Kin NM, Chen MF, et al. Alzheimer's disease may not be a spirochetosis. *Neuroreport*. 1999; 10 (7): 1489–1491.
32. Galbussera A, Tremolizzo L, Isella V, et al. Lack of evidence for *Borrelia burgdorferi* seropositivity in Alzheimer disease [letter]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008; 22 (3): 308.
33. Balin BJ, Gerard HC, Arking EJ, et al. Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol*. 1998; 187 (1): 23–42.
34. Gerard HC, Dreses-Werringloer U, Wildt KS, et al. *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 48 (3): 355–366.
35. Paradowski B, Jaremko M, Dobosz T, et al. Evaluation of CSF-*Chlamydia pneumoniae*, CSF-tau, and CSF-Aβ42 in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol*. 2007; 254 (2): 154-159
36. Maheshwari P, Esslick GD. Bacterial infection and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015; 43 (3): 957-66
37. Gerard HC, et al. Y. The load of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain varies with APOE genotype. *Microb Pathog*. 2005; 39 (1-2): 19-26.
38. Loeb MB, Molloy DW, Smieja M, et al. A randomized, controlled trial of doxycycline and rifampin for patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (3): 381–387.

39. Nochlin D, Shaw CM, Campbell LA, et al. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in brain tissues of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999; 53 (8): 1888.
40. Gieffers J, Reusche E, Solbach W, et al. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in brain sections of Alzheimer's disease patients. *J Clin Microbiol*. 2000; 38 (2): 881–882.
41. Ring RH, Lyons JM. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in the late-onset Alzheimer's brain. *J Clin Microbiol*. 2000; 38 (7): 2591–2594.
42. Wozniak MA, Cookson A, Wilcock GK, et al. Absence of *Chlamydia pneumoniae* in brain of vascular dementia patients. *Neurobiol Aging*. 2003; 24 (6): 761–765.
43. Taylor GS, Vipond IB, Paul ID, et al. Failure to correlate *C. pneumoniae* with late onset Alzheimer's disease. *Neurology*. 2002; 59 (1): 142–143.
44. Bruunsgaard H, Ostergaard L, Andersen-Ranberg K, et al. Proinflammatory cytokines, antibodies to *Chlamydia pneumoniae* and age-associated diseases in Danish centenarians: is there a link? *Scand J Infect Dis*. 2002; 34 (7): 493–499.
45. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*. 2009; 119(6): 765–777.
46. Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, et al. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *Eur J Intern Med*. 2004; 15 (6): 381–848.
47. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 66 (6): 938–940.
48. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2009; 256 (5): 758–767.
49. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, et al. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging*. 2012; 33 (5): 1009. e11–1009. e19.
50. Roubaud Baudron C, et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase incidence of dementia? The Personnes Agées QUID Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(1): 74–8.
51. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients. *Cogn Behav Neurol*. 2010; 23 (3): 199–204.
52. Bu XL, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015; 22 (12): 1519–25.
53. Carbone I, et al. Herpes virus in Alzheimer's disease: relation to progression of the disease. *Neurobiol Aging*. 2014; 35 (1): 122–9.

54. Lurain N.S., Hanson B.A., Martinson J., Leurgans S.E., Landay A.L., Bennett D.A., Schneider J.A. Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease. *J. Infect. Dis.* 2013; 208 (4): 564-572. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit210>
55. Barnes LL, et al. Cytomegalovirus infection and risk of alzheimer disease in older black and white individuals. *J Infect Dis.* 2015; 211 (2): 230–37.
56. Strandberg TE, et al. Cognitive impairment and infectious burden in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004; 9: 419–23.
57. Jamieson GA, et al. Herpes simplex virus type 1 DNA is present in specific regions of brain from aged people with and without senile dementia of the Alzheimer type. *J Pathol.* 1992; 167 (4): 365–8.
58. Piacentini R, et al. HSV-1 promotes Ca<sup>2+</sup> -mediated APP phosphorylation and Abeta accumulation in rat cortical neurons. *Neurobiol Aging.* 2011; 32 (12): 2323.e13-26.
59. Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Oka N, Shimada K, Shimizu A, et al. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 430: 907–11. doi: <http://10.1016/j.bbrc.2012.12.054>
60. Wozniak MA, Itzhaki RF. Intravenous immunoglobulin reduces beta amyloid and abnormal tau formation caused by herpes simplex virus type 1. *J Neuroimmunol.* 2013; 257: 7–12. doi: <http://10.1016/j.jneuroim.2013.01.005>
61. Burgos JS, et al. Effect of apolipoprotein E on the cerebral load of latent herpes simplex virus type 1 DNA. *J Virol.* 2006; 80 (11): 5383–7.
62. Feart C, Helmer C, Fleury H, et al. Association between IgM anti-herpes simplex virus and plasma amyloid-beta levels. *PLoS One.* 2011; 6 (12): e29480. doi: <http://10.1371/journal.pone.0029480>
63. Ball MJ. Limbic prediction in Alzheimer dementia: is reactivated herpesvirus involved? *Can J Neurol Sci.* 1982; 9 (3): 303-306. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0317167100044115>
64. Licastro F., Carbone I., Raschi E., Porcellini E. The 21st century epidemic: infections as inductors of neuro-degeneration associated with Alzheimer’s Disease. *Immun. Ageing.* 2014; 11 (1): 22. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-014-0022-8>

65. Wozniak M.A., Mee A.P., Itzhaki R.F. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J. Pathol.* 2009; 217 (1): 131-138. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/path.2449>
66. Itzhaki, R.F. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 202. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00202>
67. Wozniak M.A., Itzhaki R.F., Shipley S.J., Dobson C.B. Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neurosci. Lett.* 2007; 429 (2-3): 95-100. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.077>
68. Lin W.R., Shang D., Wilcock G.K., Itzhaki R.F. Alzheimer's disease, herpes simplex virus type 1, cold sores and apolipoprotein E4. *Biochem. Soc. Trans.* 1995; 23 (4): 594S. doi: <http://dx.doi.org/10.1042/bst023594s>
69. Itzhaki R.F., Lin W.R., Shang D., Wilcock G.K., Faragher B., Jamieson G.A. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1997; 349 (9047): 241-244. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10149-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10149-5)
70. Itzhaki R.F., Wozniak M.A. Could antivirals be used to treat Alzheimer's disease? *Future Microbiol.* 2012; 7(3): 307-309. doi: <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.12.10>
71. Lövheim H., Gilthorpe J., Adolfsson R., Nilsson L.G., Elgh F. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11 (6): 593-599. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.522>
72. Hirai Y., Haque M., Yoshida T., Yokota K., Yasuda T., Oguma K. Unique cholesteryl glucosides in *Helicobacter pylori*: Composition and structural analysis. *Journal of Bacteriology.* 1995; 177: 5327–5333. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.177.18.5327-5333.1995>
73. Streit W. J., Mrak R. E., Griffin W. S. Microglia and neuroinflammation: A pathological perspective. *Journal of Neuroinflammation.* 2004; 1: 14.
74. Villarán R. F., Espinosa-Oliva A. M., Sarmiento M., et al. Ulcerative colitis exacerbates lipopolysaccharide-induced damage to the nigral dopaminergic system: Potential risk factor in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry.* 2010; 114: 1687–1700. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06879.x>
75. Semper R. P., Mejías-Luque R., Groß C., et al. *Helicobacter pylori*-induced IL-1 $\beta$  secretion in innate immune cells is regulated by the NLRP3 inflammasome and requires the *cag* pathogenicity island. *J. Immunol.* 2014; 193: 3566–3576. doi: <http://10.4049/jimmunol.1400362>

76. Dobbs R. J., Charlett A., Purkiss A. G., Dobbs S. M., Weller C., Peterson D. W. Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and Parkinsonism. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1999; 100: 34–41.
77. Dobbs R. J., Charlett A., Dobbs S. M., et al. Leukocyte-subset counts in idiopathic parkinsonism provide clues to a pathogenic pathway involving small intestinal bacterial overgrowth. A surveillance study. *Gut Pathog*. 2012; 4: 12. doi: <http://10.1186/1757-4749-4-12>
78. Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H. Meta-analysis: association of Helicobacter pylori infection with parkinson's diseases. *Helicobacter*. 2017; 22 (5): e12398 doi: <http://10.1111/hel.12398>
79. Hashim H, Azmin S, Razlan H, Yahya NW, Tan HJ, Manaf MR, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2014; 9: e112330. doi: <http://10.1371/journal.pone.0112330>
80. Tan AH, Mahadeva S, Marras C, Thalha AM, Kiew CK, Yeat CM, et al. Helicobacter pylori infection is associated with worse severity of parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21: 221–5. doi: <http://10.1016/j.parkreldis.2014.12.009>
81. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 864–9. doi: <http://10.1111/j.1468-1331.2011.03643.x>
82. Huang HK, Wang JH, Lei WY, Chen CL, Chang CY, Liou LS. Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of parkinson's disease: a population-based retrospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 47: 26–31. doi: <http://10.1016/j.parkreldis.2017.11.331>
83. Ulusoy A, Phillips R.J., Helwig M., Klinkenberg M., Powley T.L., Di Monte D.A. Brain-to-stomach transfer of alpha-synuclein via vagal preganglionic projections. *Acta Neuropathol*. 2017; 133 (3): 381–393.
84. Suwarnalata G., Tan A. H., Isa H., et al. Augmentation of autoantibodies by Helicobacter pylori in Parkinson's disease patients may be linked to greater severity. *PLoS One*. 2016; 11: e0153725.
85. Pierantozzi M., Pietroiusti A., Sancesario G., Lunardi G., Fedele E., Giacomini, P., et al. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in Helicobacter pylori-infected Parkinson's disease patients. *Neurol. Sci*. 2001; 22: 89–91. doi: <http://10.1007/s100720170061>

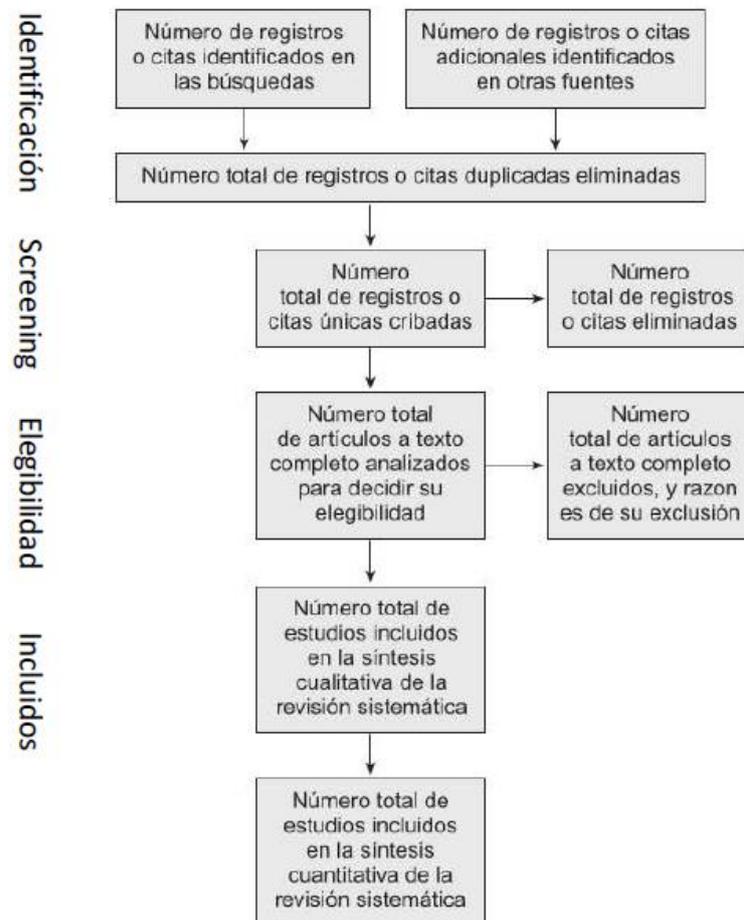
86. McGee D. J., Lu X., Disbrow E. A. Stomaching the possibility of a pathogenic role for *Helicobacter pylori* in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2018; 8: 367–374. doi: <http://10.3233/JPD-181327>
87. Mridula KR, Borgohain R, Chandrasekhar Reddy V, Bandaru V, Suryaprabha T. Association of *Helicobacter pylori* with parkinson's disease. *J Clin Neurol.* 2017; 13: 181–6. doi: <http://10.3988/jcn.2017.13.2.181>
88. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153: 420–9. doi: <http://10.1053/j.gastro.2017.04.022>
89. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2014; 19 (Suppl 1): 1–5. doi: <http://10.1111/hel.12165>
90. Shen C., Chou C., Liu F., Lin T., Huang W., Wang, Y., et al. Association between tuberculosis and Parkinson disease: a nationwide, population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e2883. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002883>
91. Yong J., Lacan G., Dang H., Hsieh T., et al. BCG vaccine-induced neuroprotection in a mouse model of Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2011; 6: e16610. doi: <http://10.1371/journal.pone.0016610>
92. Kim J. M., Jang E. S., Ok K., et al. Association between hepatitis C virus infection and Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2016; 31: 1584–1585. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.26755>
93. Wijarnpreecha K., Chesdachai S., Jaruvongvanich V., Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2018; 30: 9–13.
94. Alam Q., Alam M. Z., Mushtaq G., et al. Inflammatory process in Parkinsons disease: Role for cytokines. *Current Pharmaceutical Design.* 2016; 22: 541–548
95. Mattson M. P. Infectious agents and age-related neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews.* 2014; 3: 105–120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.08.005>
96. Lin W. Y., Lin M. S., Weng Y. H., et al. Association of antiviral therapy with risk of Parkinson disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *JAMA Neurology.* 2019; 76 (9): 1019. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.neuro.2019.1368>
97. Su T. H., Yang H. C., Tseng T. C., et al. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C is associated with a reduced risk of Parkinsonism. *Movement Disorders.* 2019; 34: 1882–1890.

98. Takahashi M, Yamada T, Nakashita Y, Saikusa H, Deguchi M, Kida H, et al. Influenza virus-induced encephalopathy: clinicopathologic study of an autopsied case. *Pediatr Int.* 2000; 42: 204–14. doi: <http://10.1046/j.1442-200x.2000.01203.x>
99. Harris MA, Tsui JK, Marion SA, Shen H, Teschke K. Association of parkinson's disease with infections and occupational exposure to possible vectors. *Mov Disord.* 2012; 27: 1111–7. doi: <http://10.1002/mds.25077>
100. Sadasivan S, Sharp B, Schultz-Cherry S, Smeyne RJ. Synergistic effects of influenza and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) can be eliminated by the use of influenza therapeutics: experimental evidence for the multi-hit hypothesis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2017; 3: 18. doi: <http://10.1038/s41531-017-0019-z>
101. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, Shepherd KR, Jiao Y, Webster R, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 14063–8. doi: <http://10.1073/pnas.0900096106>
102. Jang H, Boltz D, McClaren J, Pani AK, Smeyne M, Korff A, et al. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice. *J Neurosci.* 2012; 32: 1545–59. doi: <http://10.1523/JNEUROSCI.5123-11.2012>
103. Sadasivan S, Zanin M, O'Brien K, Schultz-Cherry S, Smeyne RJ. Induction of microglia activation after infection with the non-neurotropic A/CA/04/2009 H1N1 influenza virus. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0124047. doi: <http://10.1371/journal.pone.0124047>
104. Hemling N., R oytt  M., Rinne J., et al. Herpesviruses in brains in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Annals of Neurology.* 2003; 54: 267–271. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.10662>
105. Vlajinac, H., Dzoljic, E., Maksimovic, J., Marinkovic, J., Sipetic, S., & Kostic, V. Infections as a risk factor for Parkinson's disease: A case-control study. *International Journal of Neuroscience.* 2013; 123: 329–332. doi: <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.760560>
106. Bu XL, Wang X, Xiang Y, Shen LL, Wang QH, Liu YH, et al. The association between infectious burden and parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21: 877–81. doi: <http://10.1016/j.parkreldis.2015.05.015>
107. Caggiu E, Paulus K, Arru G, Piredda R, Sechi GP, Sechi LA. Humoral cross reactivity between alpha-synuclein and herpes simplex-1 epitope in parkinson's disease, a triggering role in the disease? *J Neuroimmunol.* 2016; 291: 110–4. doi: <http://10.1016/j.jneuroim.2016.01.007>

108. Caggiu E, Paulus K, Galleri G, Arru G, Manetti R, Sechi GP, et al. Homologous HSV1 and alpha-synuclein peptides stimulate a T cell response in parkinson's disease. J Neuroimmunol. 2017; 310: 26–31. doi: <http://10.1016/j.jneuroim.2017.06.004>

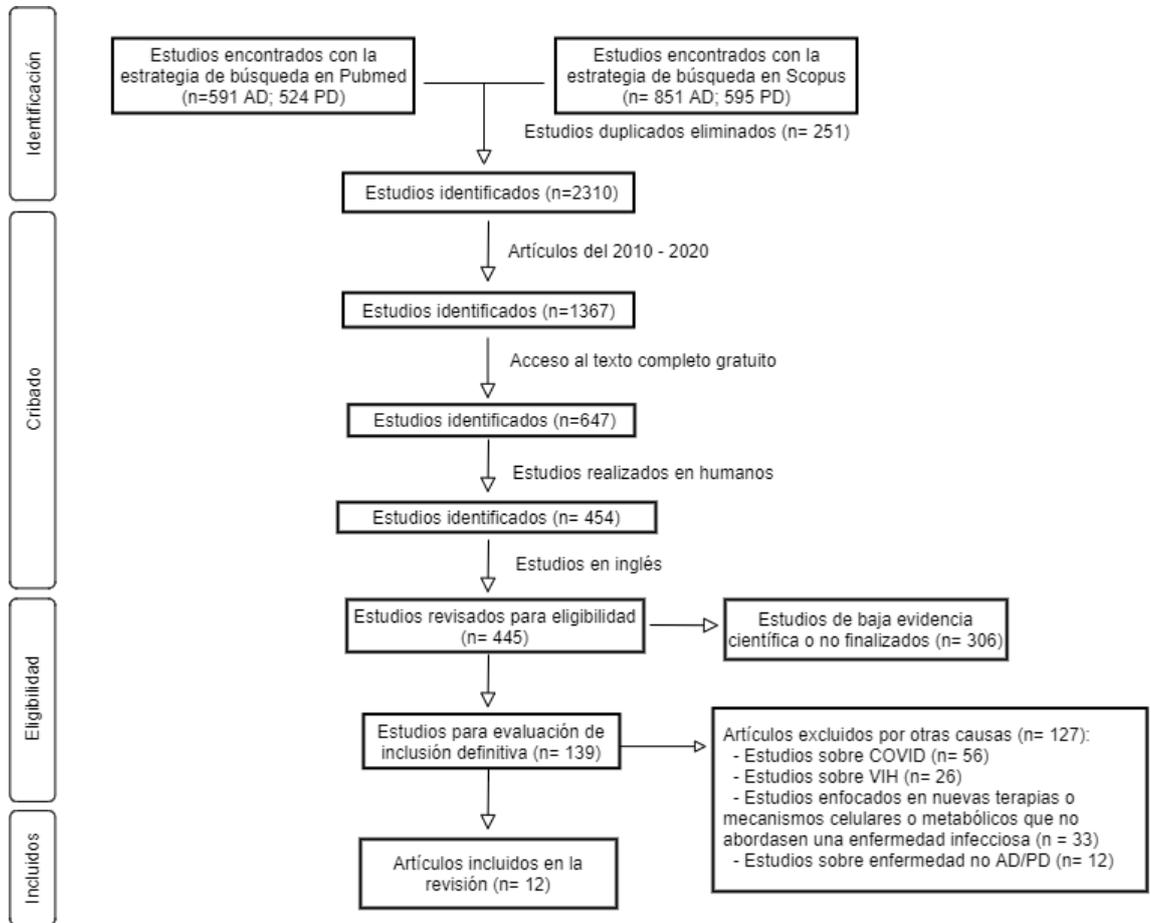
## 7. ANEXOS

**ANEXO 1:** Diagrama PRISMA con la información de las diferentes fases de la revisión sistemática (13).

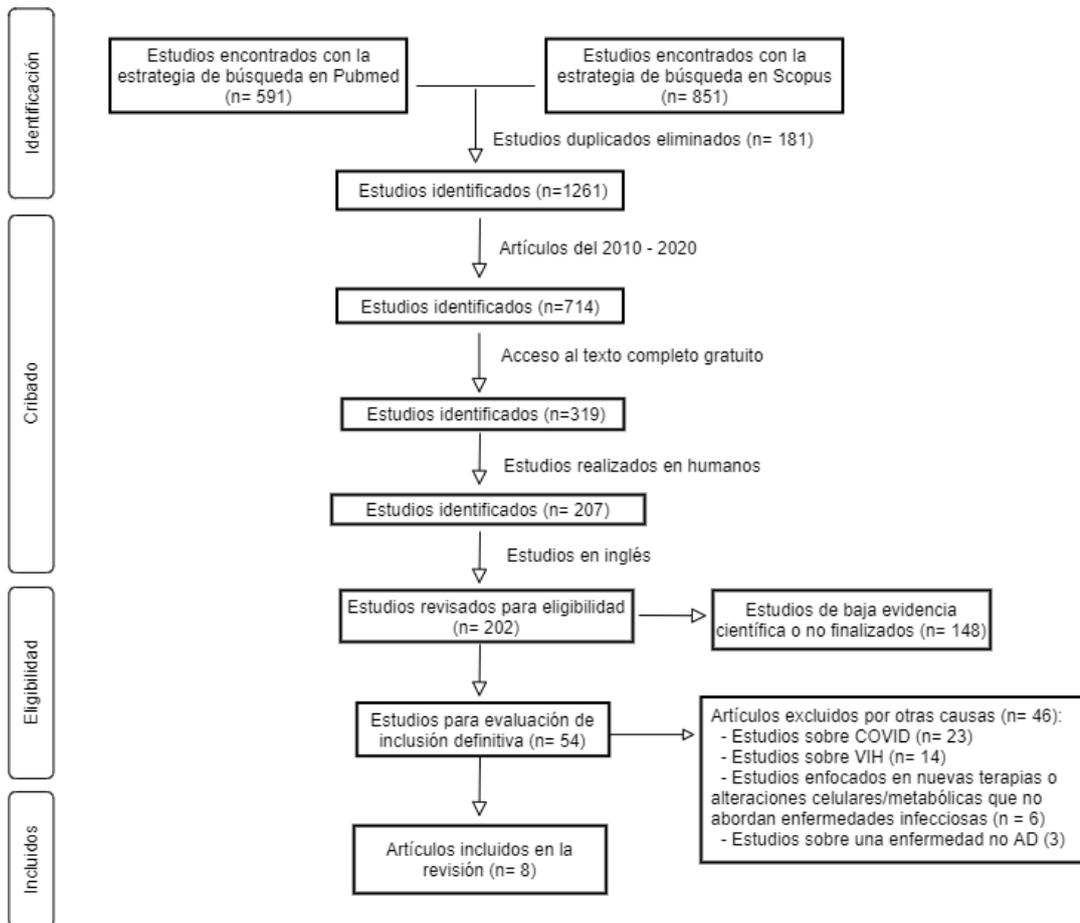


## ANEXO 2: Diagramas de la estrategia de búsqueda

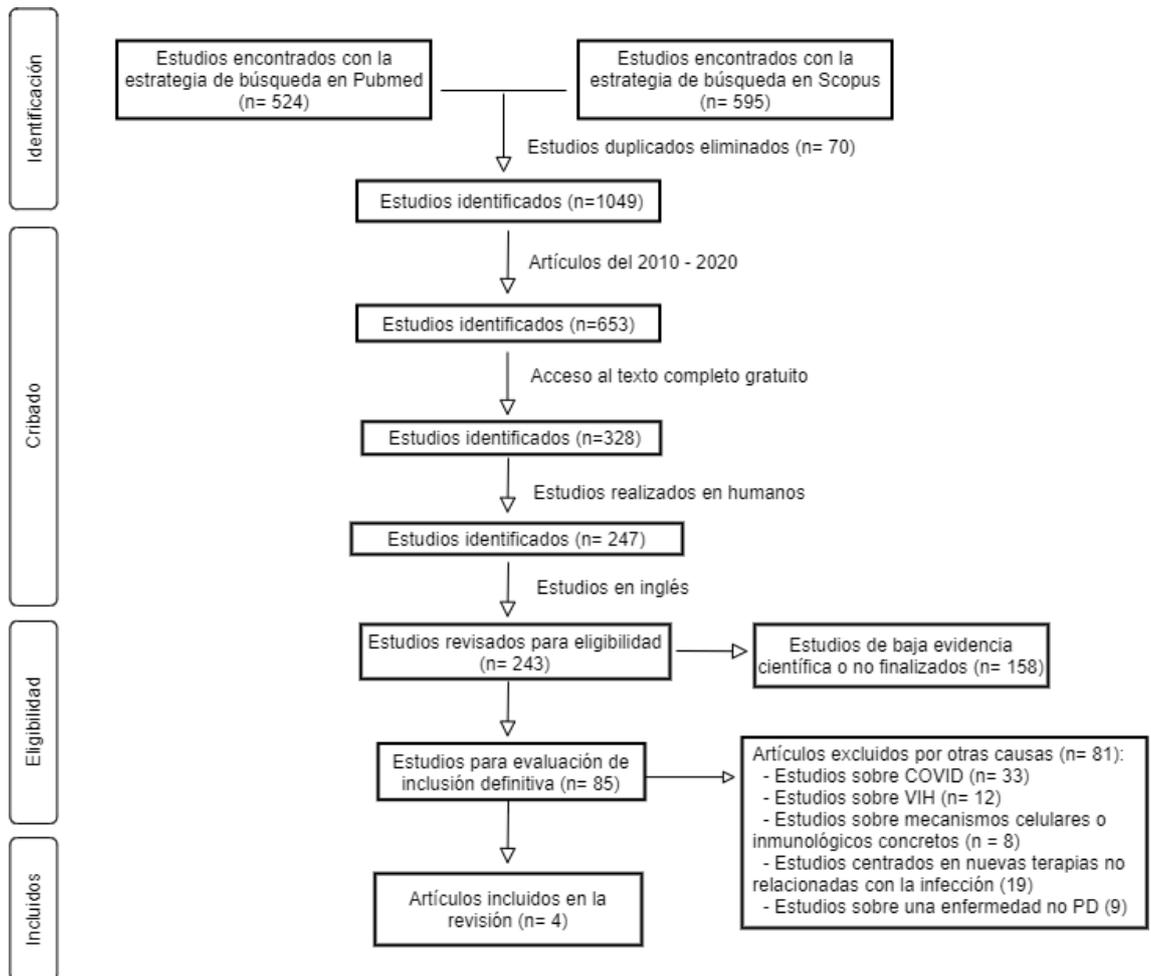
### • DIAGRAMA global:



• DIAGRAMA – AD:



• **DIAGRAMA – PD:**



### **ANEXO 3: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO**

– **Herramienta del NIH:**

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Is the review based on a focused question that is adequately formulated and described?			
2. Were eligibility criteria for included and excluded studies predefined and specified?			
3. Did the literature search strategy use a comprehensive, systematic approach?			
4. Were titles, abstracts, and full-text articles dually and independently reviewed for inclusion and exclusion to minimize bias?			
5. Was the quality of each included study rated independently by two or more reviewers using a standard method to appraise its internal validity?			
6. Were the included studies listed along with important characteristics and results of each study?			
7. Was publication bias assessed?			
8. Was heterogeneity assessed? (This question applies only to meta-analyses.)			

*CD: No se puede determinar; NA: no aplicable; NR: no reportado*

– **Evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio incluido:**

• **Dugger BN, Dickson DW., 2016:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?			x
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?			x
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?			x
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **Dardiotis E et al., 2018:**

Riesgo de sesgo bajo.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	X		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?	X		
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?	X		
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?	X		
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?	X		
6. ¿Se describieron las características importantes y resultados de cada estudio incluido?	X		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?	X		
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)	X		

- **Chao Y, Wong SC, Tan EK, 2014:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?			x
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?			x
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?	x		
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, et al., 2020:**

Riesgo de sesgo bajo.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?	x		
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?	x		
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?	x		
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?			x
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?	x		
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)	x		

- **Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV et al., 2019:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?	x		
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?	x		
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?			x
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **Itzhaki, R. F., Lathe, R., Balin, B. J., et al., 2016:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)			x
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?			x
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?			x
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?			x
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **Miklossy J., 2011:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?			x
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?	x		
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?			x
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **Mawanda F, Wallace R., 2013:**

Riesgo de sesgo bajo.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?	x		
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?	x		
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?	x		
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?			x
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?	x		
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **Kumari, R., Verma, N., Paul, J., 2017:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?			x
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?	x		
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?			x
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **Sochocka, Marta; Zwolinska, Katarzyna; Leszek, Jerzy, 2017:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?			x
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?			x
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?			x
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **Patrick, Kristin L., et al., 2019:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?	x		
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?			x
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?			x
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

- **McManus, Róisín M., and Michael T. Heneka, 2017:**

Riesgo de sesgo poco claro.

Criteria	YES	NO	OTRO (CD, NR, NA)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta centrada, formulada y descrita adecuadamente? (PICO)	x		
2. ¿Se especifican los criterios de elegibilidad para la inclusión y exclusión de estudios?			x
3. ¿La estrategia de búsqueda sigue un planteamiento comprensivo y sistemático?			x
4. ¿Fueron los títulos, abstracts y texto completo de los artículos revisados por dos investigadores independientes para su inclusión y exclusión?	x		
5. ¿Fue la calidad de cada estudio incluido evaluada independientemente por dos o más investigadores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?	x		
6. ¿Se describieron las características importantes y los resultados de cada estudio incluido?	x		
7. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo del estudio?			x
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Solo aplicable a meta-análisis)			NA

#### **ANEXO 4: EVALUACIÓN DE CALIDAD – Propuesta SIGN**

Propuesta SIGN:

NE	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

**Figura 10.** Niveles de evidencia para estudios de tratamiento. Propuesta del SIGN.