



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

Hacia un abordaje no farmacológico de las enfermedades neurológicas: evidencias neurobiológicas



Towards a non-pharmacological approach to neurological diseases: neurobiological evidence

En los últimos años, hemos sido testigo de la creciente evidencia científica respecto al abordaje no farmacológico de las enfermedades neurológicas, en paralelo con la inmensa cantidad de nuevos fármacos que han sido aprobados y se aprobarán en estos años venideros. Pero: ¿somos conscientes como neurólogos de la importancia del abordaje no farmacológico y la evidencia científica que lo avala?

Empezando por la ciencia básica, son numerosas las publicaciones al respecto. En modelos animales de enfermedades neurológicas, para analizar este aspecto, se aplica lo que llamamos “ambiente enriquecido”. El ambiente enriquecido consta de una gran jaula en la cual se coloca a los animales en estudio, que provee a los animales de enriquecimiento social (ya que se los coloca en grupos numerosos de animales en cada jaula), enriquecimiento físico (ya que las jaulas constan de ruedas para hacer ejercicio) y enriquecimiento cognitivo y sensorial (ya que se les coloca gran variedad de objetos para interactuar, túneles y espacios)¹. Habitualmente, los animales de laboratorio son colocados en “jaulas estándar” más pequeñas, en pequeños grupos, y que no ofrecen estos elementos y ruedas para interactuar.

En modelos animales de enfermedades como el Parkinson, Huntigton, Alzheimer, Epilepsia, Esclerosis Múltiple, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Accidente Cerebrovascular y Traumatismo cráneo encefálico²⁻⁹ se han realizado experimentos en ambientes enriquecidos para contestar fundamentalmente dos preguntas: ¿genera algún beneficio en los animales la exposición al ambiente enriquecido, en comparación con animales alojados en jaulas estándar? ¿cuáles son los mecanismos que median esos efectos? Respecto a la primera pregunta, la respuesta es sí. El ambiente enriquecido ha demostrado, en modelos animales de las patologías

neurológicas mencionadas, ser beneficioso en diferentes aspectos, que van desde lo cognitivo, físico, emocional y social, hasta parámetros medidos por resonancia magnética, biomarcadores en sangre, líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral. Los mecanismos que intervienen son variados y dependen en parte de la patología en estudio: disminución de citoquinas pro-inflamatorias y aumento de citoquinas anti-inflamatorias en cerebro, sangre y líquido cefalorraquídeo, disminución en la activación de la microglia, promoción de la neurogénesis/plasticidad neuronal, aumento de la oligodendrogénesis adulta, incremento en la concentración de neurotrofinas y modulación de la expresión génica, entre otros.

El problema surge a nivel traslacional: ¿cómo lograr estas condiciones de enriquecimiento y estos beneficios en pacientes con patologías neurológicas en un contexto de un ensayo clínico controlado? Existen diversas limitantes. En primer lugar, si bien los modelos animales de enfermedades neurológicas no logran representar la totalidad de la patología humana desde el punto de vista anatomopatológico y clínico, muestran algunas características cruciales que se asemejan. En segundo lugar, la existencia de limitantes a la hora de diseñar un ensayo clínico en pacientes con patologías neurológicas, que evalúe los efectos del ejercicio, la interacción social y la estimulación cognitiva en su conjunto: la heterogeneidad de las cohortes de pacientes incluidos, diferentes diseños, diferentes definiciones, conceptos y técnicas de enriquecimiento cognitivo-social y físico, diferentes parámetros a evaluar o endpoints¹⁰. En general, se puede observar una vasta literatura respecto a los efectos de diferentes tipos de ejercicio o rehabilitación cognitiva, por separado; pero no evaluados en su conjunto, ni adicionando factores sociales y emocionales.

Como conclusión, las intervenciones no farmacológicas integradoras en pacientes con patologías neurológicas deben constituirse en un foco prioritario de investigación en el futuro, en el contexto de ensayos clínicos bien diseñados para cada patología, y así poder considerarse como una herramienta terapéutica eficaz, complementaria al tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fischer A. Environmental enrichment as a method to improve cognitive function. What can we learn from animal models? *Neuroimage*. 2016;131:42-7.
2. Ziegler-Waldkirch S, d'Errico P, Sauer JF, Erny D, Savanthrapadian S, Loreth D, Katzmarski N, Blank T, Bartos M, Prinz M, Meyer-Luehmann M. Seed-induced Abeta deposition is modulated by microglia under environmental enrichment in a mouse model of Alzheimer's disease. *The EMBO journal*. 2018;37:167-82.
3. Jungling A, Reglodi D, Karadi ZN, Horvath G, Farkas J, Gaszner B, Tamas A. Effects of Postnatal Enriched Environment in a Model of Parkinson's Disease in Adult Rats. *International journal of molecular sciences*. 2017:18.
4. Skillings EA, Wood NI, Morton AJ. Beneficial effects of environmental enrichment and food entrainment in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Brain and behavior*. 2014;4:675-86.
5. Briones TL, Woods J, Rogozinska M. Decreased neuroinflammation and increased brain energy homeostasis following environmental enrichment after mild traumatic brain injury is associated with improvement in cognitive function. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:57.
6. Goncalves LV, Herlinger AL, Ferreira TAA, Coitinho JB, Pires RGW, Martins-Silva C. Environmental enrichment cognitive neuroprotection in an experimental model of cerebral ischemia: biochemical and molecular aspects. *Behav Brain Res*. 2018;348:171-83.
7. Stam NC, Nithianantharajah J, Howard ML, Atkin JD, Cheema SS, Hannan AJ. Sex-specific behavioural effects of environmental enrichment in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci*. 2008;28:717-23.
8. Gorantla VR, Thomas SE, Millis RM. Environmental Enrichment and Brain Neuroplasticity in the Kainate Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of epilepsy research*. 2019;9:51-64.
9. Silva BA, Leal MC, Farías MI, Erhardt B, Galeano P, Pitossi FJ, Ferrari CC. Environmental enrichment improves cognitive symptoms and pathological features in a focal model of cortical damage of Multiple Sclerosis. *Brain Res*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146520>.
10. Motl RW, Pilutti LA. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? *Expert Rev Neurother*. 2016;16:951-60.

Berenice A. Silva

Centro Universitario de Esclerosis Múltiple (CUEM), División Neurología, Centro Universitario de Neurología JM Ramos Mejía,

Facultad de Medicina, UBA

Becaria postdoctoral del Laboratorio de Terapias Regenerativas y Protectoras del Sistema Nervioso de la Fundación Instituto Leloir

IIBBA-CONICET e IMTIB-CONICET

Correo electrónico: berenice.silva@gmail.com

1853-0028/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Neurológica Argentina.

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.11.001>