

El papel clave de la neuroinflamación en la progresión de la enfermedad de Parkinson. Una revisión de la literatura.

The key role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's disease. A literature review.

Mariana Ruiz-Flórez^{1,a}, Luisa Fernanda Solano-Díaz^{1,a}, Aldair Rosero-Caldon^{2,a}.

1. Estudiante de Medicina.
 2. Biólogo, Magister en Biología, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Aldair Rosero-Caldon
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8145-0799>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: aldair.rosero@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 02 de junio de 2025.
ACEPTADO: 10 de diciembre de 2025.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa progresiva cuyo componente inflamatorio ha cobrado relevancia como posible impulsor de la neurodegeneración dopaminérgica. Diversos estudios recientes han documentado la participación activa de la microglía, los astrocitos, las citocinas proinflamatorias y los mecanismos inmunitarios en la progresión de la EP. **Objetivo:** Analizar y sintetizar la evidencia científica publicada entre 2013 y 2024 sobre el papel de la neuroinflamación en la progresión de la EP, sus mecanismos moleculares, mediadores inmunológicos, hallazgos en neuroimagen y su potencial terapéutico. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Google Scholar y SciELO. Se emplearon descriptores controlados y palabras clave en inglés y español relacionadas con la neuroinflamación y la EP. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y narrativas, así como estudios preclínicos y clínicos relevantes publicados entre 2013 y 2024. **Resultados:** Se seleccionaron 22 artículos. Los hallazgos destacan la activación de la microglía y los astrocitos, la disfunción mitocondrial, la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, la activación del inflammasoma NLRP3 y la interacción con agregados de α -sinucleína. Además, se identificó el papel de biomarcadores inflamatorios y herramientas de neuroimagen como recursos diagnósticos emergentes. **Conclusiones:** La evidencia revisada apoya que la neuroinflamación desempeña un papel activo en la progresión de la EP. La comprensión de estos mecanismos abre nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias modificadoras dirigidas a la modulación inmune, así como para el uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, neuroinflamación, microglía, α -sinucleína, inflammasoma NLRP3.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder whose inflammatory component has gained relevance as a possible driver of dopaminergic neurodegeneration. Various recent studies have documented the active involvement of microglia, astrocytes, pro-inflammatory cytokines, and immune mechanisms in the progression of PD. **Objective:** To analyze and synthesize the scientific evidence published between 2013 and 2024 on the role of neuroinflammation in the progression of PD, its molecular mechanisms, immunological mediators, neuroimaging findings, and its therapeutic potential. **Materials and methods:** A narrative review of the literature was conducted using the PubMed/MEDLINE, Google Scholar, and SciELO databases. Controlled descriptors and keywords in English and Spanish related to neuroinflammation and PD were used. Original articles, systematic and narrative reviews, as well as relevant preclinical and clinical studies published between 2013 and 2024 were included. **Results:** A total of 22 articles were selected. The findings highlight the activation of microglia and astrocytes, mitochondrial dysfunction, overproduction of reactive oxygen species, activation of the NLRP3 inflammasome, and interaction with α -synuclein aggregates. In addition, the role of inflammatory biomarkers and neuroimaging tools as emerging diagnostic resources was identified. **Conclusions:** The reviewed evidence supports that neuroinflammation plays an active role in the progression of PD. Understanding these mechanisms opens new opportunities for the development of disease-modifying therapies aimed at immune modulation, as well as for the use of biomarkers in early diagnosis.

Key words: Parkinson's disease, neuroinflammation, microglia, α -synuclein, NLRP3 inflammasome.

Ruiz-Flórez M, Solano-Díaz LF, Rosero-Caldon A. El papel clave de la neuroinflamación en la progresión de la enfermedad de Parkinson. Una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(1):100-108.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

En Colombia, el número de personas diagnosticadas con enfermedad de Parkinson ha aumentado progresivamente en los últimos años, en paralelo con el envejecimiento poblacional, lo que ha llevado a que esta patología se reconozca como una prioridad en salud pública nacional.^{1,2} La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente a la población adulta mayor y cuya prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Clínicamente, se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta, junto con la acumulación intracelular de cuerpos de Lewy, compuestos principalmente por agregados de alfa-sinucleína mal plegada.³ Estos procesos provocan una variedad de síntomas motores —como bradicinesia, temblor en reposo y rigidez— y no motores, incluyendo alteraciones del sueño, trastornos del ánimo, disfunción autonómica y deterioro cognitivo, que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes.⁴ Aunque inicialmente fue concebida como una enfermedad del sistema motor, hoy se reconoce su carácter multisistémico, con síntomas prodrómicos que pueden aparecer años antes del diagnóstico clínico.^{1,2}

En las últimas décadas, la investigación ha centrado su atención en los mecanismos inmunoinflamatorios como elementos clave en la fisiopatología de la EP. La neuroinflamación se define como una respuesta inmunitaria crónica del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la activación persistente de microglía y astrocitos, disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) e infiltración de células inmunes periféricas.^{5,6} Estas células gliales activadas liberan citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, especies reactivas de oxígeno y otros mediadores neurotóxicos que perpetúan el daño neuronal. Además, la disfunción mitocondrial, entendida como la incapacidad de las mitocondrias para generar adecuadamente ATP y gestionar radicales libres, se asocia a procesos inflamatorios que agravan el estrés oxidativo y promueven la acumulación de proteínas mal plegadas, exacerbando así la progresión de la enfermedad.^{6,7}

Por otro lado, se ha planteado que la neuroinflamación no ocurre de forma aislada, sino que se ve influida por factores periféricos como la disbiosis intestinal, la activación inmune sistémica y el envejecimiento inmunológico. Estas condiciones pueden amplificar la respuesta inflamatoria en el SNC a través del eje intestino-cerebro.⁶ A pesar de los avances en técnicas de neuroimagen y en el análisis de biomarcadores inflamatorios en sangre y líquido cefalorraquídeo, aún no se ha establecido con certeza si la inflamación es un evento desencadenante primario o una respuesta secundaria al daño neurodegenerativo.^{5,8} Sin embargo, se reconoce que la presencia de un entorno inflamatorio sostenido contribuye al deterioro progresivo del sistema dopaminérgico y podría constituir un objetivo terapéutico modificador de la enfermedad.⁹

Dado lo anterior, el objetivo de este artículo es analizar y sintetizar la evidencia científica disponible entre 2013 y 2024 sobre el impacto de la neuroinflamación en la progresión de la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson. Se evaluaron los mecanismos celulares y moleculares implicados en la activación inflamatoria, el papel de los biomarcadores inmunológicos, los hallazgos provenientes de estudios de neuroimagen y la relación entre estos procesos y la evolución clínica de los pacientes con EP. Para ello, se desarrolló una revisión de la literatura centrada en estudios que analizan la activación microglial y astrocitaria, la disfunción de la barrera hematoencefálica, la acumulación de alfa-sinucleína, la disfunción mitocondrial y su interrelación con la progresión clínica de la enfermedad. Se espera que los hallazgos obtenidos orienten futuras investigaciones y contribuyan al diseño de intervenciones terapéuticas más eficaces basadas en la modulación de la respuesta inmune, con el fin de ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El período comprendido entre 2013 y 2024 fue seleccionado debido a que refleja una etapa clave en la evolución de la investigación sobre neuroinflamación en la EP, caracterizada por un aumento sostenido en la producción científica, el desarrollo de tecnologías avanzadas en neuroimagen y biología molecular, y la consolidación de hipótesis fisiopatológicas que vinculan directamente los procesos inflamatorios con la progresión de la neurodegeneración.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2025 en las siguientes fuentes: PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO y ResearchGate. Para cada plataforma se emplearon cadenas de búsqueda adaptadas a su sintaxis. La estrategia de búsqueda incluyó una combinación de palabras clave en inglés y español, junto con operadores booleanos (AND, OR), para asegurar una cobertura amplia y relevante. Los términos en inglés utilizados fueron: “*Parkinson's disease*”, “*neuroinflammation*”, “*neurodegeneration*”, “*microglia*”, “*cytokines*”, “*inflammatory pathways*”, “ *α -synuclein*”, “*NLRP3 inflammasome*” y “*glial activation*”. Los términos en español empleados fueron: “enfermedad de Parkinson”, “neuroinflamación”, “microglía”, “citoquinas”, “neurodegeneración”, “inflammasoma”, “proteína α -sinucleína” y “activación glial”.

Se tuvieron en cuenta artículos originales de investigación preclínica (*in vivo/in vitro*) o clínica, revisiones sistemáticas y narrativas que analizan la neuroinflamación en la EP, publicados entre enero de 2013 y diciembre de 2024 (ventana de 12 años), en idioma inglés o español. Se omitió literatura gris y estudios centrados en otras enfermedades neurodegenerativas o en aspectos genéticos/psiquiátricos sin vínculo directo con la neuroinflamación. También se eliminaron duplicados, documentos sin revisión por pares y publicaciones sin acceso al texto completo.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios experimentales (en modelos animales o celulares) que abordaran de manera directa el rol de la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson. Se aceptaron trabajos escritos en inglés o español, siempre que su contenido fuera relevante y estuviera disponible en texto completo. Se excluyeron tesis, capítulos de libros, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos y artículos publicados antes de 2013, así como estudios centrados en otras enfermedades neurodegenerativas, tratamientos tradicionales sin relación con la neuroinflamación, investigaciones con enfoque genético o psiquiátrico (como la depresión) y aquellos que atribuían la enfermedad de Parkinson a causas como la disbiosis u otras patologías sistémicas no relacionadas con la neuroinflamación. También se eliminaron duplicados, documentos sin revisión por pares y publicaciones sin acceso al texto completo.

Proceso de selección y extracción de datos

La revisión de los estudios se realizó mediante la evaluación inicial de títulos y resúmenes para determinar su pertinencia temática. Los artículos preseleccionados fueron posteriormente leídos en texto completo para verificar su elegibilidad según los criterios establecidos. La información relevante se organizó en una matriz de extracción diseñada en Microsoft Excel®, incluyendo datos como autor, año de publicación, tipo de estudio, idioma, mecanismos inflamatorios descritos, células involucradas, mediadores proinflamatorios identificados y hallazgos principales relacionados con la enfermedad de Parkinson.

Síntesis de la información

Los datos recopilados fueron analizados de manera cualitativa. Los hallazgos se organizaron por categorías temáticas, que incluyeron: mecanismos moleculares de la neuroinflamación, papel de la microglía y los astrocitos, participación de citoquinas inflamatorias, implicación del inflamasoma NLRP3 y la relación entre la α -sinucleína y la activación glial.

RESULTADOS

En la revisión de la literatura se reunieron inicialmente 26 artículos relevantes a través de las bases de datos PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO y ResearchGate. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos, se excluyeron cuatro artículos por no cumplir con los parámetros metodológicos establecidos (como la falta de enfoque en mecanismos inflamatorios específicos o una escasa rigurosidad en los modelos experimentales), quedando un total de 22 estudios seleccionados para el análisis final.

Tabla 1. Resultados de fuentes bibliográficas incluidas de acuerdo con bases de datos y estrategias de búsqueda.

Base de datos	Sistema de búsqueda (palabras clave utilizadas)	Número de artículos incluidos
PubMed	("Parkinson's disease" AND "neuroinflammation"), " α -synuclein" AND "microglia", "mitochondrial dysfunction" AND "Parkinson"	10
Google Scholar	"Parkinson's disease" AND "neurodegeneration" AND "cytokines", " α -synuclein inflammation Parkinson" "Parkinson y neuroinflamación"	3
SciELO	"enfermedad de Parkinson" AND "neuroinflamación", "microglía y neurodegeneración", "Parkinson y neuroinflamación"	4
ResearchGate	"neuroinflammation in Parkinson's disease", " α -synuclein inflammation", "glial activation Parkinson", "Parkinson y neuroinflamación"	5
Total		22

Se presenta la Tabla 2 con los 22 estudios incluidos en esta revisión. En ella se detallan el autor y el año de publicación, el título del artículo, la revista, así como el objetivo principal y los hallazgos más relevantes de cada uno. Esta síntesis permite visualizar de manera clara y comparativa la evidencia actual disponible sobre el papel de la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson. Estos estudios abarcan un amplio espectro de enfoques experimentales, que incluyen investigaciones *in vivo* en modelos animales, estudios *in vitro*, análisis de tejidos post mortem y ensayos clínicos en humanos. Su objetivo común fue evaluar los mecanismos moleculares y celulares implicados en la respuesta neuroinflamatoria y su relación con la degeneración dopaminérgica característica de la enfermedad de Parkinson (EP).

Activación microglial, citoquinas y vías de señalización

Uno de los hallazgos más consistentes fue la identificación de patrones comunes. Seis de los 22 estudios reportaron la activación crónica de la microglía, lo cual favorece la liberación sostenida de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IL-6.10-15 A su vez, estas citoquinas potencian el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la neurodegeneración dopaminérgica.^{12,14,16,17} Además, múltiples estudios señalaron la participación de vías intracelulares como NF- κ B, NLRP3 y JAK/STAT, las cuales

Tabla 2. Artículos incluidos en la discusión sobre el papel de la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson.

Autor y Año	Título	Objetivo	Principales Resultados
Heidari <i>et al</i> , 2022	The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease	Analizar el papel de los receptores Toll-like en la neuroinflamación asociada a la enfermedad de Parkinson	Identificaron que la activación de receptores TLR contribuye a la neuroinflamación y progresión de la enfermedad de Parkinson.
Kalyanaraman <i>et al</i> , 2024	Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: Relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications	Explorar la relación entre el microbioma intestinal, ácidos grasos de cadena corta y la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson	Demostraron que desequilibrios en el microbioma intestinal y en los niveles de ácidos grasos de cadena corta pueden influir en la agregación de alfa-sinucleína y en la neuroinflamación.
Picca <i>et al</i> , 2021	Mitochondrial Dysfunction, Protein Misfolding and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: Roads to Biomarker Discovery	Investigar la disfunción mitocondrial y el mal plegamiento proteico como vías hacia la identificación de biomarcadores en la enfermedad de Parkinson	Concluyeron que la disfunción mitocondrial y el mal plegamiento de proteínas están estrechamente relacionados con la neuroinflamación y podrían servir como biomarcadores.
Lv <i>et al</i> , 2023	Role of α -synuclein in microglia: autophagy and phagocytosis balance neuroinflammation in Parkinson's disease	Examinar cómo la α -sinucleína afecta la función de la microglía en la enfermedad de Parkinson	Encontraron que la α -sinucleína altera la autofagia y fagocitosis en microglía, contribuyendo a la neuroinflamación.
Borsche <i>et al</i> , 2021	Mitochondria and Parkinson's Disease: Clinical, Molecular, and Translational Aspects	Revisar aspectos clínicos y moleculares de la disfunción mitocondrial en la enfermedad de Parkinson	Destacaron la importancia de la disfunción mitocondrial en la patogénesis de la enfermedad y su potencial como objetivo terapéutico.
Sanchez-Guajardo <i>et al</i> , 2013	Neuroimmunological processes in Parkinson's disease and their relation to α -synuclein: microglia as the referee between neuronal processes and peripheral immunity	Analizar los procesos neuro inmunológicos y la interacción entre microglía y α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson	Propusieron que la microglía actúa como mediadora entre la α -sinucleína neuronal y la respuesta inmune periférica, exacerbando la neuroinflamación.
Liu <i>et al</i> , 2022	Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease	Identificar biomarcadores asociados a la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson	Sugirieron varios biomarcadores inflamatorios que podrían ser útiles para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.
Belarbi <i>et al</i> , 2020	Glycosphingolipids and neuroinflammation in Parkinson's disease	Investigar el papel de los glicoesfingolípidos en la neuroinflamación asociada a la enfermedad de Parkinson	Concluyeron que los glicoesfingolípidos están implicados en la activación microglial y la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson.
Sarkar <i>et al</i> , 2020	Kv1.3 modulates neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease	Estudiar el papel del canal Kv1.3 en la neuroinflamación y neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson	Encontraron que la inhibición de Kv1.3 reduce la activación microglial y la neurodegeneración, sugiriendo su potencial como objetivo terapéutico.
Geng <i>et al</i> , 2023	MLKL deficiency alleviates neuroinflammation and motor deficits in the α -synuclein transgenic mouse model of Parkinson's disease	Evaluar el impacto de la deficiencia de MLKL en la neuroinflamación y síntomas motores en un modelo murino de Parkinson	Demostraron que la deficiencia de MLKL reduce la neuroinflamación y mejora los síntomas motores en modelos animales.

Neuroinflamación y progresión de Parkinson.

Tabla 2. Continuación.

Autor y Año	Título	Objetivo	Principales Resultados
Cruz, 2020	Modulación del estado neuroinflamatorio por acción del ácido valerénico en un modelo de enfermedad de Parkinson inducido en ratón	Evaluar la acción antiinflamatoria del ácido valerénico en un modelo murino de Parkinson.	El ácido valerénico redujo significativamente marcadores proinflamatorios y mejoró función motora.
Kung <i>et al</i> , 2022	Immunogenetic Determinants of Parkinson's Disease Etiology	Analizar determinantes inmunogenéticos en la etiología del Parkinson.	Variantes genéticas específicas están relacionadas con susceptibilidad inmunitaria y neuroinflamación.
Prunell <i>et al</i> , 2022	A Focus on Astrocyte Contribution to Parkinson's Disease Etiology	Examinar el rol de los astrocitos en la inflamación y patogenia del Parkinson.	Los astrocitos desempeñan un papel activo en la perpetuación del estado neuroinflamatorio.
Souza <i>et al</i> , 2021	Effect of Metabolic Syndrome on Parkinson's Disease: A Systematic Review	Evaluar cómo el síndrome metabólico influye en la progresión del Parkinson.	El síndrome metabólico agrava la neuroinflamación, contribuyendo a mayor deterioro neurológico.
Rufín-Gómez <i>et al</i> , 2024	Factores de riesgo que contribuyen a la neuroinflamación crónica y disfunción cerebral	Identificar factores de riesgo relacionados con neuroinflamación crónica.	Hiperglucemia, obesidad y estrés oxidativo aumentan la inflamación cerebral y riesgo de Parkinson.
Antonossante <i>et al</i> , 2023	Neuroprotective effects of the PPAR β/δ antagonist GSK0660 in in vitro and in vivo Parkinson's disease models	Evaluar el efecto neuroprotector de GSK0660 en modelos celulares y animales de Parkinson.	GSK0660 reduce citoquinas proinflamatorias y protege neuronas dopaminérgicas.
Bassani <i>et al</i> , 2015	Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs	Revisar el papel de la neuroinflamación en el Parkinson y el potencial terapéutico de fármacos antiinflamatorios.	Los antiinflamatorios pueden atenuar la progresión de la enfermedad al modular la microglía.
Kosari <i>et al</i> , 2024	The Role of Dysregulated Neuroinflammatory Molecular Pathways in Parkinson Disease: A Systematic Review	Analizar las vías moleculares inflamatorias desreguladas en Parkinson.	Varias vías, como NF- κ B y NLRP3, están activadas y contribuyen a la degeneración neuronal.
Li <i>et al</i> , 2015	The Function of Neuroinflammation in Parkinson Disease	Explorar el papel funcional de la neuroinflamación en el desarrollo del Parkinson.	La inflamación crónica promueve disfunción mitocondrial y pérdida de neuronas dopaminérgicas.
Schonhoff <i>et al</i> , 2023	Border-associated macrophages mediate the neuroinflammatory response in an alpha-synuclein model of Parkinson disease	Estudiar el papel de macrófagos asociados a barreras (BAMs) en la inflamación inducida por α -sinucleína.	Los BAMs amplifican la respuesta inflamatoria y contribuyen al daño neuronal.
Çinar <i>et al</i> , 2022	Neuroinflammation in Parkinson's Disease and its Treatment Opportunities	Revisar mecanismos inflamatorios en Parkinson y posibles estrategias terapéuticas.	Se destacan varias dianas terapéuticas emergentes para controlar la neuroinflamación.
Webster <i>et al</i> , 2024	Amyloid-beta, alpha-synuclein and tau aggregated co-pathologies enhance neuropathology and neuroinflammation	Estudiar el impacto de co-patologías proteicas en inflamación y degeneración en Parkinson.	La coexistencia de agregados de A β , α -sinucleína y tau potencia la inflamación y daño neuronal.

regulan la transcripción de genes inflamatorios y amplifican la respuesta neuroinmune.^{11,18-21}

Astroцитos, inflamación periférica y barrera hematoencefálica

La activación de los astroцитos reactivos también fue reportada como un componente relevante en el proceso inflamatorio, contribuyendo al entorno neurotóxico a través de la secreción de glutamato, óxido nítrico y otras moléculas que alteran la homeostasis neuronal.^{18,19,22,23} Asimismo, algunos estudios subrayaron que la inflamación sistémica periférica puede actuar como un factor exacerbante, promoviendo la disfunción de la barrera hematoencefálica y facilitando la entrada de células inmunes al sistema nervioso central.^{16,17,20} En cuanto a la identificación de biomarcadores inflamatorios, varios artículos informaron niveles elevados de citocinas y proteínas reactivas en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma de pacientes con EP, sugiriendo su potencial uso como herramientas diagnósticas o pronósticas.²⁴⁻²⁶ Estos hallazgos fueron respaldados por estudios en modelos animales y celulares, en los que se reprodujeron los mismos perfiles inflamatorios observados en humanos.^{21,27,28} Por otro lado, un grupo importante de investigaciones abordó estrategias terapéuticas dirigidas a modular la neuroinflamación. Estas incluyen el uso de antagonistas del inflamasoma NLRP3, inhibidores de la activación microglial y compuestos antioxidantes, los cuales demostraron efectos neuroprotectores variables en estudios preclínicos.²⁷⁻³¹ Aunque los resultados son prometedores, aún se requiere mayor validación clínica para establecer su eficacia y seguridad en humanos.

Evidencia post mortem

Asimismo, algunos estudios post mortem revelaron un aumento significativo de células microgliales activadas y niveles elevados de citocinas inflamatorias en pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con controles sanos, lo que refuerza la hipótesis de que la neuroinflamación no es solo una consecuencia secundaria, sino también un factor activo en la progresión de la patología.²⁶

DISCUSIÓN

Neuroinflamación: Un nuevo paradigma en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

La EP ha sido tradicionalmente concebida como un trastorno neurodegenerativo de causa principalmente neuronal, caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta. Sin embargo, los resultados de esta revisión de la literatura —basada en 22 estudios relevantes— consolidan un nuevo paradigma en el que la neuroinflamación emerge no solo como consecuencia del daño neuronal, sino también como

un actor clave en su iniciación y progresión.¹⁵ Esta inflamación crónica del sistema nervioso central, mediada por células gliales activadas, citoquinas proinflamatorias y mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos, aparece consistentemente como un componente patogénico crítico en la fisiopatología de la EP.

Microglía y α -sinucleína: Un eje inflamatorio clave

Diversos estudios experimentales y post mortem coinciden en la activación persistente de la microglía en regiones vulnerables del cerebro en la EP, como el mesencéfalo y el cuerpo estriado.²⁵ La microglía activada responde a la acumulación de α -sinucleína patológica, especialmente en sus formas oligoméricas o fibrilares, que se reconocen como patrones moleculares de daño por receptores tipo Toll (TLR2/TLR4), activando cascadas intracelulares que incluyen NF- κ B y el inflamasoma NLRP3.¹⁹ Esto conlleva la liberación de citoquinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, las cuales perpetúan un entorno neurotóxico y favorecen la disfunción sináptica, la muerte neuronal y la diseminación de la patología de α -sinucleína.²⁵ La sinergia entre el acúmulo proteico y la respuesta inflamatoria crea un circuito amplificador que acelera la neurodegeneración.

Astroцитos, pérdida de funciones de soporte y toxicidad secundaria

La evidencia también destaca el papel de los astroцитos, que en condiciones fisiológicas son esenciales para el mantenimiento de la homeostasis neuronal, el reciclaje de neurotransmisores y la regulación de la barrera hematoencefálica (BHE). Sin embargo, en un contexto inflamatorio persistente, los astroцитos sufren una transformación funcional que los convierte en células reactivas y potencialmente tóxicas.^{13,25} Esta astrogliosis impide la eliminación adecuada de glutamato, promueve el estrés oxidativo y disminuye el soporte trófico a las neuronas dopaminérgicas. Algunos estudios plantean que los astroцитos, bajo exposición prolongada a agregados de α -sinucleína y citoquinas, no solo pierden su capacidad protectora, sino que también contribuyen activamente a la perpetuación del daño.²⁵

Estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y liberación de DAMPs

El estrés oxidativo constituye un mecanismo patogénico transversal. La disfunción mitocondrial —frecuente en la EP, especialmente por mutaciones en genes como PINK1 o DJ-1— favorece la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), que dañan proteínas, lípidos y ADN celular.^{12,18} Esta situación genera la liberación de DAMPs (damage-associated molecular patterns), los cuales son reconocidos por células inmunes residentes como señales de alarma.¹⁰ A su vez, los ROS potencian la agregación de α -sinucleína, cerrando un ciclo infla-

matorio-oxidativo autorreforzante que promueve la progresión de la enfermedad.²⁵

Inmunidad adaptativa, infiltración periférica y papel de los BAMs

La participación de la inmunidad adaptativa se ha evidenciado en estudios que muestran infiltración de linfocitos T CD4+ y CD8+ en el parénquima cerebral de pacientes con EP.²⁶ Un hallazgo reciente de creciente relevancia es el papel de los macrófagos asociados a los bordes (BAMs), ubicados en las interfaces cerebro-meníngea y perivascular, que actúan como células presentadoras de antígeno. Al presentar epítomos derivados de α -sinucleína, estos macrófagos promueven la activación de linfocitos T, exacerbando la neuroinflamación.²³ Este fenómeno se ve favorecido por la disrupción de la BHE, que permite la entrada de células inmunitarias y citoquinas desde la periferia.²⁹

Influencia genética y metabólica en la respuesta inflamatoria

La neuroinflamación en la EP no puede comprenderse sin considerar los factores genéticos que predisponen a su aparición. Mutaciones en genes como SNCA (α -sinucleína), LRRK2 y PINK1 no solo aumentan la susceptibilidad a la enfermedad, sino que también modulan directamente la activación glial y la respuesta inmune innata.^{11,14} Además, condiciones metabólicas como la obesidad, el síndrome metabólico o el estrés crónico promueven un estado inflamatorio sistémico que repercute en el sistema nervioso central, favoreciendo la activación microglial periférica y central.^{13,24} Esta interacción entre vulnerabilidad genética y factores ambientales/metabólicos amplifica la neuroinflamación y modula la progresión clínica de la enfermedad.

Implicaciones clínicas y terapéuticas

Comprender la neuroinflamación como un componente activo de la EP permite abrir nuevas estrategias terapéuticas. Varios estudios han explorado agentes que modulan la respuesta inmune, como inhibidores de TLRs, bloqueadores de NF- κ B, antagonistas del inflammasoma NLRP3 o antioxidantes dirigidos contra ROS. Fármacos como PAP-1 (inhibidor del canal Kv1.3), agonistas de PPAR- γ o activadores del factor de transcripción NRF2 han mostrado efectos neuroprotectores en modelos preclínicos, al reducir la respuesta inflamatoria y preservar la función neuronal.^{17,19,20} No obstante, su eficacia en humanos aún no ha sido confirmada mediante ensayos clínicos robustos.

Biomarcadores inflamatorios: diagnóstico precoz y estratificación

La búsqueda de biomarcadores inflamatorios constituye un objetivo estratégico para la detección temprana y el segui-

miento de la EP. Algunos estudios incluidos en esta revisión proponen el uso de citoquinas plasmáticas (IL-6, TNF- α), proteínas en LCR (YKL-40, GFAP) o técnicas de neuroimagen con radiotrazadores para microglía activada.^{16,22} Estos avances permitirían no solo un diagnóstico más precoz —incluso en fases presintomáticas—, sino también una mejor estratificación de pacientes para ensayos clínicos y terapias dirigidas. Aunque los inmunomoduladores representan una vía terapéutica prometedora en la enfermedad de Parkinson, su implementación clínica enfrenta desafíos regulatorios y económicos significativos. La ausencia de biomarcadores validados que permitan estratificar pacientes y predecir la respuesta terapéutica dificulta su aprobación y adopción clínica.³⁰

Compuestos como el inhibidor de Kv1.3, el ácido valerénico y los antagonistas de PPAR β/δ han mostrado eficacia antiinflamatoria en modelos preclínicos, pero su validación en ensayos clínicos sigue siendo limitada.^{17,24,26} Si bien algunos estudios están en curso, los resultados aún no permiten definir su utilidad clínica.³⁰ Estos obstáculos, sumados a la complejidad biológica de la neuroinflamación en la EP, exigen avanzar en la estandarización de biomarcadores y en el diseño de estudios clínicos más robustos.¹⁶ A diferencia de la revisión realizada por Picca *et al*,¹² que se enfocó principalmente en la identificación de biomarcadores derivados de procesos mitocondriales y proteicos en muestras plasmáticas de pacientes con EP12, el presente trabajo integra hallazgos provenientes de estudios post mortem, modelos animales y ensayos celulares. Esta aproximación permite una comprensión más amplia de los mecanismos neuroinflamatorios implicados en la enfermedad de Parkinson, incluyendo no solo las alteraciones sistémicas, sino también las interacciones glía-neurona, el papel del inflammasoma NLRP3 y la implicación directa de la α -sinucleína agregada. De este modo, el análisis ofrece una visión más integradora y transaccional del papel de la neuroinflamación en la progresión de la EP.

Limitaciones de los estudios incluidos

A pesar de los avances, es necesario subrayar varias limitaciones en la literatura revisada que afectan la generalización y aplicabilidad clínica de los hallazgos:

- Predominio de modelos animales *e in vitro*: La mayoría de los datos provienen de modelos murinos y cultivos celulares, los cuales no reflejan plenamente la complejidad de la fisiopatología humana ni la interacción dinámica entre sistemas.³⁰
- Heterogeneidad metodológica: Los estudios varían significativamente en sus modelos, dosis de agentes neurotóxicos, tiempos de exposición y parámetros inflamatorios evaluados, lo que dificulta la comparación directa entre resultados.
- Escasa validación clínica: Pocos trabajos han sido replicados en humanos vivos mediante biomarcadores periféricos o neuroimagen, lo que limita la capacidad de trasladar estos

hallazgos al diagnóstico o tratamiento clínico inmediato.¹⁶

- Enfoque parcial de la neuroinflamación: Aunque muchos estudios destacan el papel central de la inflamación, pocos consideran su interacción con otros procesos como la autofagia, la disfunción sináptica, la proteostasis o la senescencia celular, los cuales también modulan la progresión de la enfermedad.
- Limitado número de ensayos clínicos: A pesar del creciente número de moléculas candidatas, los ensayos clínicos con agentes antiinflamatorios en EP son escasos y, en general, han ofrecido resultados modestos o contradictorios.³¹

Esta revisión de la literatura permite reafirmar que la neuroinflamación desempeña un papel esencial en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Lejos de representar un fenómeno secundario, la inflamación crónica impulsada por la activación microglial, los astrocitos reactivos, la disfunción mitocondrial y los mecanismos inmunitarios emerge como un eje central en la progresión del daño neurodegenerativo.

La interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales en la conformación de un entorno cerebral proinflamatorio plantea desafíos importantes, pero también oportunidades terapéuticas. Comprender esta complejidad no solo amplía el horizonte fisiopatológico de la EP, sino que abre la puerta al desarrollo de intervenciones dirigidas a modificar el curso de la enfermedad.

En este contexto, la validación de biomarcadores inflamatorios y la implementación de ensayos clínicos bien diseñados serán determinantes para trasladar estos avances a la práctica clínica y avanzar hacia una medicina más personalizada y efectiva.

REFERENCIAS

1. Saavedra-Moreno JS, Millán PA, Buriticá-Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta neurológica colombiana*. 2019; 35:2-10.
2. Ministerio de Salud y Protección S. Día Mundial del Parkinson: Colombia se destaca en atención [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2024 [updated 2024//]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Dia-Mundial-del-Parkinson-Colombia-se-destaca-en-atencion.aspx>.
3. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(8):795-808. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322338
4. Avendaño-Avendaño SB, Bernal-Pacheco O, Esquivia-Pájaro CT. Caracterización funcional y calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson en un hospital de tercer nivel de Bogotá D.C., Colombia. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*. 2020; 29(2):93-102.
5. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*. 2022; 22(11):657-73. DOI: 10.1038/s41577-022-00684-6
6. Araújo B, Caridade-Silva R, Soares-Guedes C, Martins-Macedo J, Gomes ED, Monteiro S, *et al*. Neuroinflammation and Parkinson's Disease-From Neurodegeneration to Therapeutic Opportunities. *Cells*. 2022; 11(18). DOI: 10.3390/cells11182908
7. Arena G, Sharma K, Agyeah G, Krüger R, Grünewald A, Fitzgerald JC. Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: a Self-Sustained Loop. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022; 22(8):427-40. DOI: 10.1007/s11910-022-01207-5
8. Al-Nusaif M, Lin Y, Li T, Cheng C, Le W. Advances in NURR1-Regulated Neuroinflammation Associated with Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(24):16184. DOI: 10.3390/ijms232416184
9. Isik S, Yeman Kiyak B, Akbayir R, Seyhali R, Arpacı T. Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Cells*. 2023;12(7):1012. DOI: 10.3390/cells12071012
10. Heidari A, Yazdanpanah N, Rezaei N. The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):135. DOI: 10.1186/s12974-022-02496-w
11. Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M. Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: Relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2024; 71:103092. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103092
12. Picca A, Guerra F, Calvani R, Romano R, Coelho-Júnior HJ, Bucci C, *et al*. Mitochondrial Dysfunction, Protein Misfolding and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: Roads to Biomarker Discovery. *Biomolecules*. 2021; 11(10). DOI: 10.3390/biom11101508
13. Sanchez-Guajardo V, Barnum CJ, Tansey MG, Romero-Ramos M. Neuroimmunological processes in Parkinson's disease and their relation to α -synuclein: microglia as the referee between neuronal processes and peripheral immunity. *ASN Neuro*. 2013; 5(2):113-39. DOI: 10.1042/AN20120066
14. Liu TW, Chen CM, Chang KH. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(8). DOI: 10.3390/ijms23084148
15. Belarbi K, Cuvelier E, Bonte M-A, Desplanque M, Gressier B, Devos D, *et al*. Glycosphingolipids and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2020;15(1):59. DOI: 10.1186/s13024-020-00408-1
16. Borsche M, Pereira SL, Klein C, Grünewald A. Mitochondria and Parkinson's Disease: Clinical, Molecular, and Translational Aspects. *J Parkinsons Dis*. 2021; 11(1):45-60. DOI: 10.3233/JPD-201981
17. Sarkar S, Nguyen HM, Malovic E, Luo J, Langley M, Palanisamy BN, *et al*. Kv1.3 modulates neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2020; 130(8):4195-212. DOI: 10.1172/JCI136174
18. Lv QK, Tao KX, Wang XB, Yao XY, Pang MZ, Liu JY, *et al*. Role of α -synuclein in microglia: autophagy and phagocytosis balance

- neuroinflammation in Parkinson's disease. *Inflamm Res.* 2023; 72(3):443-62. DOI: 10.1007/s00011-022-01676-x
19. Geng L, Gao W, Saiyin H, Li Y, Zeng Y, Zhang Z, *et al.* MLKL deficiency alleviates neuroinflammation and motor deficits in the α -synuclein transgenic mouse model of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2023; 18(1):94. DOI: 10.1186/s13024-023-00686-5
 20. Prunell G, Olivera-Bravo S. A Focus on Astrocyte Contribution to Parkinson's Disease Etiology. *Biomolecules.* 2022; 12(12):1745. DOI: 10.3390/biom12121745.
 21. Bassani TB, Vital MA, Rauh LK. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(7):616-23. DOI: 10.1590/0004-282X20150057
 22. Kung PJ, Elsayed I, Reyes-Pérez P, Bandres-Ciga S. Immunogenetic Determinants of Parkinson's Disease Etiology. *J Parkinsons Dis.* 2022; 12(s1):S13-s27. DOI: 10.3233/JPD-223176
 23. Li J, Ma S, Huang Q, Li M. The function of neuroinflammation in parkinson disease. *Sheng li ke xue jin zhan [Progress in physiology].* 2015; 46(3):175-9.
 24. Cruz AR. Modulación del estado neuroinflamatorio por acción del ácido valerénico en un modelo de enfermedad de Parkinson inducido en ratón. 2020.
 25. Souza A, Barros WMA, Silva JML, Silva MRM, Silva ABJ, Fernandes MSS, *et al.* Effect of Metabolic Syndrome on Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Clinics (Sao Paulo).* 2021; 76:e3379. DOI: 10.6061/clinics/2021/e3379
 26. Antonosante A, Castelli V, Sette M, Alfonsetti M, Catanesi M, Benedetti E, *et al.* Neuroprotective effects of the PPAR β/δ antagonist GSK0660 in in vitro and in vivo Parkinson's disease models. *Biol Res.* 2023; 56(1):27. DOI: 10.1186/s40659-023-00438-1
 27. Rufin-Gómez LÁ, Vega-Socorro MN, García-García DR. Factores de riesgo que contribuyen a la neuroinflamación crónica y disfunción cerebral. *Revista Médica Electrónica.* 2024; 46.
 28. Kosari M, Asgari Taei A, Klegeris A, Soleimani S, Tavasol A, Jazi K, *et al.* The Role of Dysregulated Neuroinflammatory Molecular Pathways in Parkinson Disease: A Systematic Review. *Caspian Journal of Neurological Sciences.* 2024; 10(3):38 DOI:10.32598/CJNS.10.38.490.2
 29. Schonhoff A, Figge D, Williams G, Jurkuvenaite A, Gallups N, Childers G, *et al.* Border-associated macrophages mediate the neuroinflammatory response in an alpha-synuclein model of Parkinson disease. *Nature Communications.* 2023;14(1):3754. DOI: 10.1038/s41467-023-39060-w
 30. Çınar E, Tel BC, Şahin G. Neuroinflammation in Parkinson's Disease and its Treatment Opportunities. *Balkan Med J.* 2022; 39(5):318-33. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-7-100
 31. Webster JM, Stone WJ, Yang Y-T, Miller AT, Childers GM, Corbin-Stein NJ, *et al.* Amyloid-beta, alpha-synuclein and tau aggregated co-pathologies enhance neuropathology and neuroinflammation. *bioRxiv.* 2024:2024.10.13.618101.