

FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

ESTUDIO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE
OXIDACIÓN DE LA ALBÚMINA Y SU
IMPLICACIÓN EN LAS ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS

STUDY OF THE DIFFERENT TYPES OF ALBUMIN OXIDATION
AND ITS IMPLICATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

GRADO EN MEDICINA

Autor: Jaime García García

Tutora: Ana Purificación Velasco Criado

Cotutor: Luis Sanz Andreu

Año 2024

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Albúmina.....	5
1.1.1 Estructura molecular.....	5
1.1.2 Funciones y propiedades de la albúmina.....	6
1.1.2.1 Transporte de moléculas.....	6
1.1.2.2 Regulación de la presión oncótica.....	6
1.1.2.3 Estabilización endotelial y efectos antitrombóticos.....	6
1.1.3 Daño en componentes biológicos ejercido por el estrés oxidativo. Actividad antioxidante de la albúmina.....	6
1.1.4 Oxidación de la albúmina	8
1.1.4.1 Isoformas oxidadas de la albúmina.....	9
1.2 Enfermedades neurodegenerativas que cursan con estrés oxidativo.....	9
1.2.1 Enfermedad de Alzheimer.....	9
1.2.2 Enfermedad de Parkinson.....	10
1.2.3 Esclerosis múltiple.....	11
2.- JUSTIFICACIÓN.....	11
3.- OBJETIVOS.....	12
3.1 Objetivo general.....	12
3.2 Objetivos específicos.....	12
4.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	12

5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
5.1 La albúmina como factor pronóstico.....	14
5.1.1 Enfermedad de Alzheimer.....	14
5.1.2 Enfermedad de Parkinson.....	19
5.1.2.1 Asociación entre la albúmina sérica y la función cognitiva.....	19
5.1.2.2 Asociación albúmina sérica y deterioro motor grave (estadios mHY \geq 4).....	21
5.1.2.3 Asociación albúmina sérica y muerte relacionada con EP.....	22
5.1.2.4 Asociación entre CAR y supervivencia global (SG) en EP.....	24
5.1.3 Esclerosis múltiple.....	26
5.2 La plasmaféresis como agente terapéutico en enfermedades neurodegenerativas...28	
5.2.1 Enfermedad de Alzheimer.....	29
5.2.2 Esclerosis Múltiple.....	30
6.- CONCLUSIONES	31
7.- BIBLIOGRAFÍA	32
8.- ANEXOS	36

ABREVIATURAS

ROS: especies reactivas de oxígeno

RNS: especies reactivas de nitrógeno

Met: metionina

Cys: cisteína

His: histidina

HSA-SH: albúmina reducida

H₂O₂: peróxido de hidrógeno

HMA: mercaptoalbúmina humana

HNA 1: no mercaptoalbúmina humana 1

HNA 2: no mercaptoalbúmina humana 2

NO: óxido nítrico

EA: enfermedad de Alzheimer

A β : amiloide β

EP: enfermedad de Parkinson

EM: esclerosis múltiple

SNC: sustancia negra compacta

SNC: sistema nervioso central

LCR: líquido cefalorraquídeo

MPT: modificaciones postraduccionales

MS: espectrometría de masas

MMSE: Mini-Mental State Examination

mHY: estadio de Hoehn-Yahr modificado

OR: odds ratio

IC: intervalo de confianza

HR: hazard ratio

CAR: relación proteína C reactiva-albúmina

Q_{Alb}: cociente de albúmina

BHE: barrera hemato-encefálica

EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad

EMRR/PP: esclerosis múltiple remitente-recurrente/primaria progresiva

TPE: plasmaféresis terapéutica o recambio plasmático

RESUMEN

La albúmina sérica humana es la proteína más abundante en el plasma sanguíneo. Participa en funciones esenciales como el transporte de ligandos, el mantenimiento de la presión oncótica y la detoxificación de radicales libres. Esta última función (función antioxidante) se asocia con la capacidad que tienen determinados aminoácidos de la albúmina de oxidarse y, de este modo, reducir los efectos nocivos asociados a la acumulación de radicales libres. Las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple son tres ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que se han relacionado con la acumulación de radicales libres y, en general, con el estrés oxidativo. Este trabajo se centra en analizar cómo el estrés oxidativo participa en el origen y desarrollo de dichas enfermedades, y cómo la albúmina participa en ellas. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica de lo descrito al respecto y se concluye que la albúmina puede actuar como biomarcador útil en el diagnóstico y seguimiento en las tres enfermedades, así como ejercer como herramienta terapéutica a través de terapias como el intercambio plasmático.

Palabras clave: albúmina; oxidación; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; neurodegeneración.

ABSTRACT

Human serum albumin is the most abundant protein in blood plasma. It is involved in essential functions such as ligand transport, maintenance of oncotic pressure, and detoxification of free radicals. The latter function (antioxidant function) is associated with the ability of certain amino acids in albumin to oxidize, thereby reducing the harmful effects associated with the accumulation of free radicals. Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and multiple sclerosis are three examples of neurodegenerative diseases that have been linked to the accumulation of free radicals and, in general, to oxidative stress. This work focuses on analyzing how oxidative stress plays a role in the onset and development of these diseases, and how albumin is involved in them. For this purpose, a literature review has been conducted on the subject, and it concludes that albumin can act as a useful biomarker in the diagnosis and monitoring of the three diseases and can also be considered a valid therapeutic tool through therapies such as plasma exchange.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Albúmina

1.1.1 Estructura molecular

La albúmina sérica humana es una proteína monomérica y globular, codificada por el gen *ALB* y sintetizada principalmente en el hígado. Es la proteína más abundante en el plasma sanguíneo (1).

La estructura primaria de la proteína consta de 585 aminoácidos y posee un peso molecular cercano a los 66 kDa. La albúmina tiene una carga eléctrica neta negativa a un pH de 7.0 debido a la mayor presencia de aminoácidos ácidos (2).

Su estructura secundaria está formada por hélices alfa sin presencia de láminas beta. Se dispone en tres dominios principales (I, II, III), subdivididos en dos subdominios (A, B). (2).

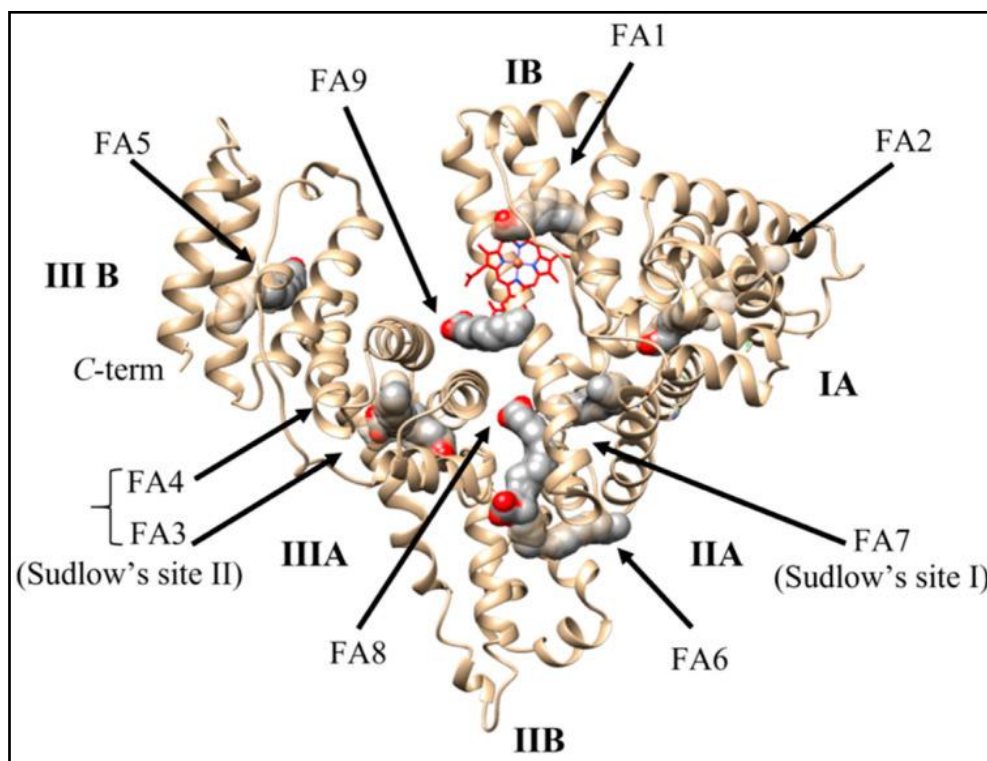


Figura 1. Estructura tridimensional de la albúmina. Los ácidos grasos unidos a sitios específicos se representan en gris. Figura extraída de (2).

1.1.2 Funciones y propiedades de la albúmina

1.1.2.1 Transporte de moléculas

La albúmina actúa como la principal molécula transportadora de los ácidos grasos en el organismo. Los ácidos grasos se unen en nueve puntos específicos de su estructura, que se denominan FA (FA1-9). La proteína también participa en el transporte de medicamentos. La mayoría de los antibióticos, agentes antineoplásicos, antivirales y antiinflamatorios no esteroideos se unen a FA1 (2).

1.1.2.2 Regulación de la presión oncótica

La principal razón del efecto osmótico de la albúmina se atribuye a su elevado peso molecular, mientras que una parte menor se relaciona con su carga negativa. Esta última característica permite que la albúmina atraiga moléculas con carga positiva y, por consiguiente, agua hacia el compartimento intravascular. Al modular la presión oncótica, la proteína ejerce un importante papel en la presión de la membrana capilar (3).

1.1.2.3 Estabilización endotelial y efectos antitrombóticos

La estabilización endotelial es consecuencia de la capacidad antioxidante y antiinflamatoria. La reducción del estrés oxidativo mediada por la albúmina protege del daño de los radicales libres sobre el endotelio. Los efectos antitrombóticos se producen debido a la interacción entre residuos específicos de la proteína y el óxido nítrico (NO). De esta forma, se alarga la vida del NO y se reduce la agregación plaquetaria (4).

1.1.3 Daño en componentes biológicos ejercido por el estrés oxidativo. Actividad antioxidante de la albúmina

El estrés oxidativo, representado por la acumulación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS), se origina por el desequilibrio entre la generación de sustancias oxidantes y antioxidantes (4).

La albúmina es el principal antioxidante del sistema circulatorio, siendo responsable de más de un 70% de la capacidad de captura de radicales libres (5).

Las ROS aceleran el proceso de senescencia celular, las rutas apoptóticas y causa daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, en componentes celulares y en proteínas de transporte (4,6).

Los mecanismos implicados en la actividad antioxidante de la albúmina incluyen:

1. Actividad tiol peroxidasa ligada a glutatión. En esta función participan residuos de metionina (Met), cisteína (Cys) e iones metálicos (cofactores) (4).

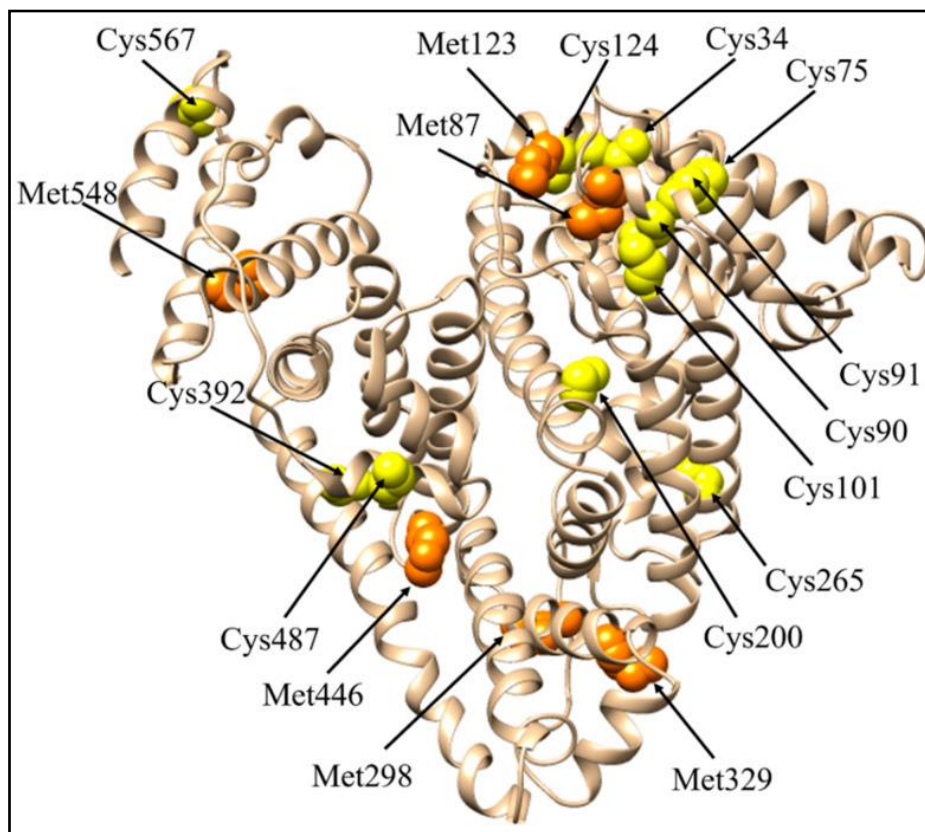


Figura 2. Residuos de Met y Cys implicados en las reacciones redox de la albúmina. Los residuos de Met están representados como esferas naranjas, mientras que los residuos de Cys se indican como esferas amarillas. Figura extraída de (2).

2. Propiedad quelante de metales. La albúmina une iones metálicos, reduciendo su disponibilidad para participar en las reacciones de oxidación. El cobre (II) se une al sitio N-terminal (NTS) y el cobre (I) lo hace a residuos de histidina (His) (4).

La albúmina también participa en la unión de iones de hierro, como el Fe (III) y hemo-Fe (III) (2).

3. Actividad antioxidante indirecta al unir compuestos como ácidos grasos poliinsaturados y bilirrubina (4).
4. Se sugiere que la albúmina puede actuar también como portador de especies reactivas de azufre (RSS) (2).

1.1.4 Oxidación de la albúmina

El grupo tiol asociado al residuo de cisteína de la posición 34 es el principal responsable de la capacidad antioxidante de la albúmina. En situaciones de estrés oxidativo, la albúmina se oxida, formando un enlace disulfuro con una cisteína libre o con glutatión, ambos elementos con capacidad antioxidante (7).

La albúmina reducida (HSA-SH) constituye el 70% de la albúmina total. Esta reacciona con el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y peroxinitrito ($ONOO^-$), convirtiéndose en ácido sulfénico (HSA-SOH) (8).

El grupo tiol en estado reducido predomina en una conformación oculta que se expone ante la presencia de oxidantes. Aminoácidos próximos a la cisteína, como la histidina (His39) y la tirosina (Tyr84), afectan a su reactividad, al igual que el pH y la presencia de ligandos unidos a la proteína (8).

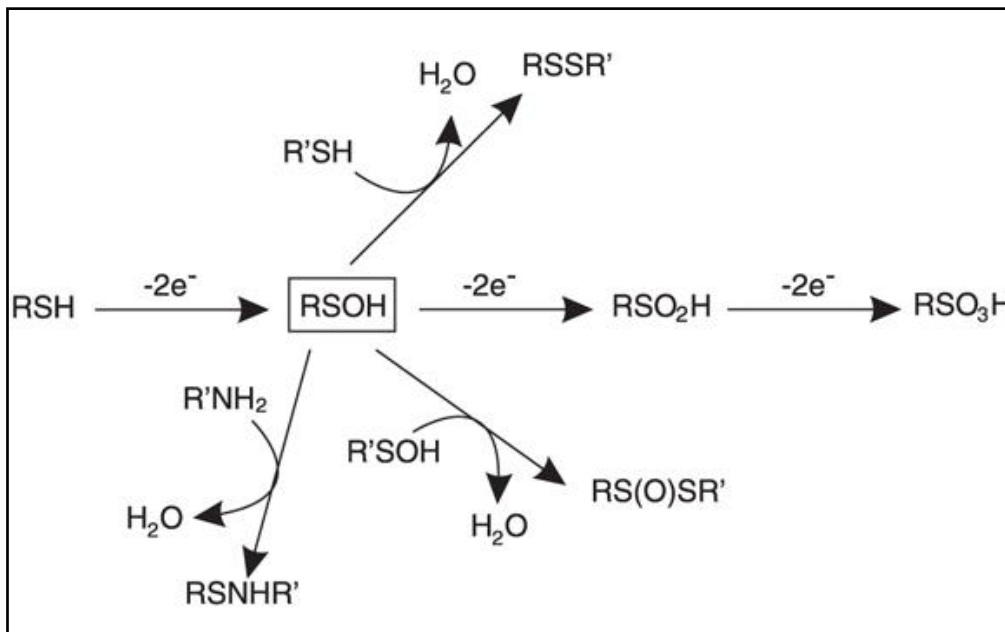


Figura 3. *Formación y reacciones del ácido sulfénico. El tiol (RSH) puede oxidarse a ácido sulfénico (RSOH) tras la pérdida de dos electrones. En presencia de un exceso de oxidante, el ácido sulfénico se puede oxidar aún más a ácido sulfínico (RSO₂H) y sulfónico (RSO₃H). Alternativamente, el ácido sulfénico puede reaccionar con otro tiol para formar un enlace disulfuro (RSSR') o con un segundo ácido sulfénico produciendo tiosulfonato (RS(O)SR'). Por último, el ácido sulfénico también puede reaccionar con una amina para formar una sulfenamida (RSNHR').* Figura extraída de (8).

Los residuos de metionina implicados en la oxidación de la proteína son los residuos Met87, Met123, Met298, Met329, Met446 y Met548 (9). Según datos obtenidos por espectrometría de masas, la exposición de la albúmina con agentes oxidantes transforma residuos de metionina en sulfóxido de metionina (10).

1.1.4.1 Isoformas oxidadas de la albúmina

Existen tres isoformas de albúmina con capacidad antioxidante. La albúmina reducida, con mayor capacidad antioxidante (mercaptoalbúmina humana; HMA); y otras dos con menor capacidad antioxidante, la albúmina oxidada reversiblemente (no mercaptoalbúmina humana 1; HNA1) y la albúmina oxidada irreversiblemente (no mercaptoalbúmina humana 2; HNA2) (7).

1.2 Enfermedades neurodegenerativas que cursan con estrés oxidativo

1.2.1 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la edad (11). Se caracteriza por una pérdida progresiva y selectiva de poblaciones neuronales en diferentes zonas del cerebro. Su patología se produce por un depósito anormal de β -amiloide ($A\beta$) y la acumulación de ovillos neurofibrilares intracelulares (12).

El estrés oxidativo interviene en la progresión de la EA por diferentes mecanismos como la peroxidación de lípidos de membrana, el potencial de oxido-reducción del beta-amiloide ($A\beta$) y la disfunción mitocondrial (12).

La peroxidación lipídica conlleva la formación del aldehído neurotóxico 4-hidroxinonal (HNE), cuya acumulación es proporcional a la extensión del daño

neuronal. Además, esta reacción se asocia con la disfunción sináptica y el deterioro cognitivo característicos de la enfermedad (12).

Se ha descrito que el cerebro de pacientes con la enfermedad presenta un aumento de concentraciones de ion cobre (Cu^{2+}) e ion zinc (Zn^{2+}). Estos iones pueden unirse a los extremos N-terminales hidrófilos de los péptidos $\text{A}\beta$, sufrir una reacción redox y producir especies reactivas (12).

Por último, el estrés oxidativo provoca directamente disfunción mitocondrial. Ésta interfiere en la expresión y procesamiento de la proteína precursora del amiloide, resultando en la formación de oligómeros de beta-amiloide que se acumulan y forman las placas distintivas de esta enfermedad (13).

1.2.2 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo asociado a la edad más frecuente tras la EA. La clínica característica de la enfermedad se caracteriza por rigidez, temblor en reposo y bradicinesia. En su curso se produce, entre otras manifestaciones, una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta (SNc), la presencia de cuerpos de Lewy y la agregación incontrolada de la alfa sinucleína (αS) (componente de los cuerpos de Lewy) (14).

En el individuo sano envejecido, el aumento de la producción de ROS mitocondrial en la (SNc) surge del deterioro de la regulación redox. En el individuo con EP, el aumento de la producción de ROS se debe además a un deterioro funcional grave de la cadena transportadora de electrones mitocondrial, consecuencia del desequilibrio severo en el suministro y uso de electrones (15).

A esto se añade que en el individuo enfermo existe una mayor pérdida de poder antioxidante que en la pérdida fisiológica, debido a una reducción del sistema glutatión-peroxidasas mitocondriales. Como consecuencia, se acumula H_2O_2 en la SNc, que se ve agravada por una reducción en los niveles y la función de la enzima catalasa en esta región del cerebro (15).

1.2.3 Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria crónica más prevalente del sistema nervioso central (SNC), y está producida por una pérdida de la vaina de mielina en el SNC (desmielinización). La clínica de la enfermedad se caracteriza por síntomas como alteraciones visuales, debilidad, pérdida sensorial, disfunción vesical e intestinal, cambios en el estado de ánimo y capacidades cognitivas. Puede aparecer en primera instancia con episodios de recaídas y remisiones, o como una forma progresiva desde el comienzo (16).

Se ha identificado una fuerte relación entre las áreas dañadas activas de la sustancia blanca y la corteza cerebral, la desmielinización y la neurodegeneración, y la presencia de lípidos oxidados (17).

Asimismo, se ha descrito la acumulación de especies derivadas del metabolismo del óxido nítrico en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM (LCR). Estas especies son responsables del efecto tóxico y la consecuente pérdida de función de la barrera hematoencefálica. Los niveles altos de ROS y la interacción de los monocitos alteran la permeabilidad del endotelio cerebral, facilitando la entrada de leucocitos al SNC. Estos leucocitos infiltrados generan grandes cantidades de ROS, induciendo la fagocitosis de mielina por parte de la microglía y macrófagos activados (18). Debido a que el estrés oxidativo aparece tempranamente en la enfermedad, se considera un candidato potencial como biomarcador para evaluar el proceso neurodegenerativo (19).

2.- JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple son tres de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes en la población. Representan una causa significativa de discapacidad, afectando a la vertiente física y mental y generando una disminución de la calidad de vida de los pacientes.

El estudio del papel que desempeñan las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en la etiología de estas enfermedades, y cómo la albúmina participa en la detoxificación de estas especies, es relevante desde una perspectiva diagnóstica y también terapéutica.

3.- OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Estudio estructural, funcional de la albúmina y su oxidación. Caracterización de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple, en su relación con la albúmina.

3.2 Objetivos específicos

- Revisión y actualización de la literatura que estudia la albúmina como biomarcador diagnóstico y de seguimiento en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple.
- Evaluación de las ventajas e inconvenientes del recambio plasmático con albúmina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple.

4.- MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica en la base de datos MEDLINE con el motor de búsqueda PubMed. Se han llevado a cabo tres búsquedas, una por cada una de las enfermedades neurodegenerativas que hemos estudiado: EA, EP y EM. Los términos de búsqueda y operadores booleanos empleados fueron [albumin AND alzheimer's disease], [albumin AND parkinson's disease] y [albumin AND multiple sclerosis].

Se seleccionaron los artículos publicados entre 2014 y 2024 y con acceso gratuito al texto completo. A continuación, hicimos una preselección, a partir de los títulos y resúmenes más relevantes en función a los objetivos planteados.

Siguiendo el diagrama representado en la figura 4, seleccionamos gran parte de la bibliografía utilizada.

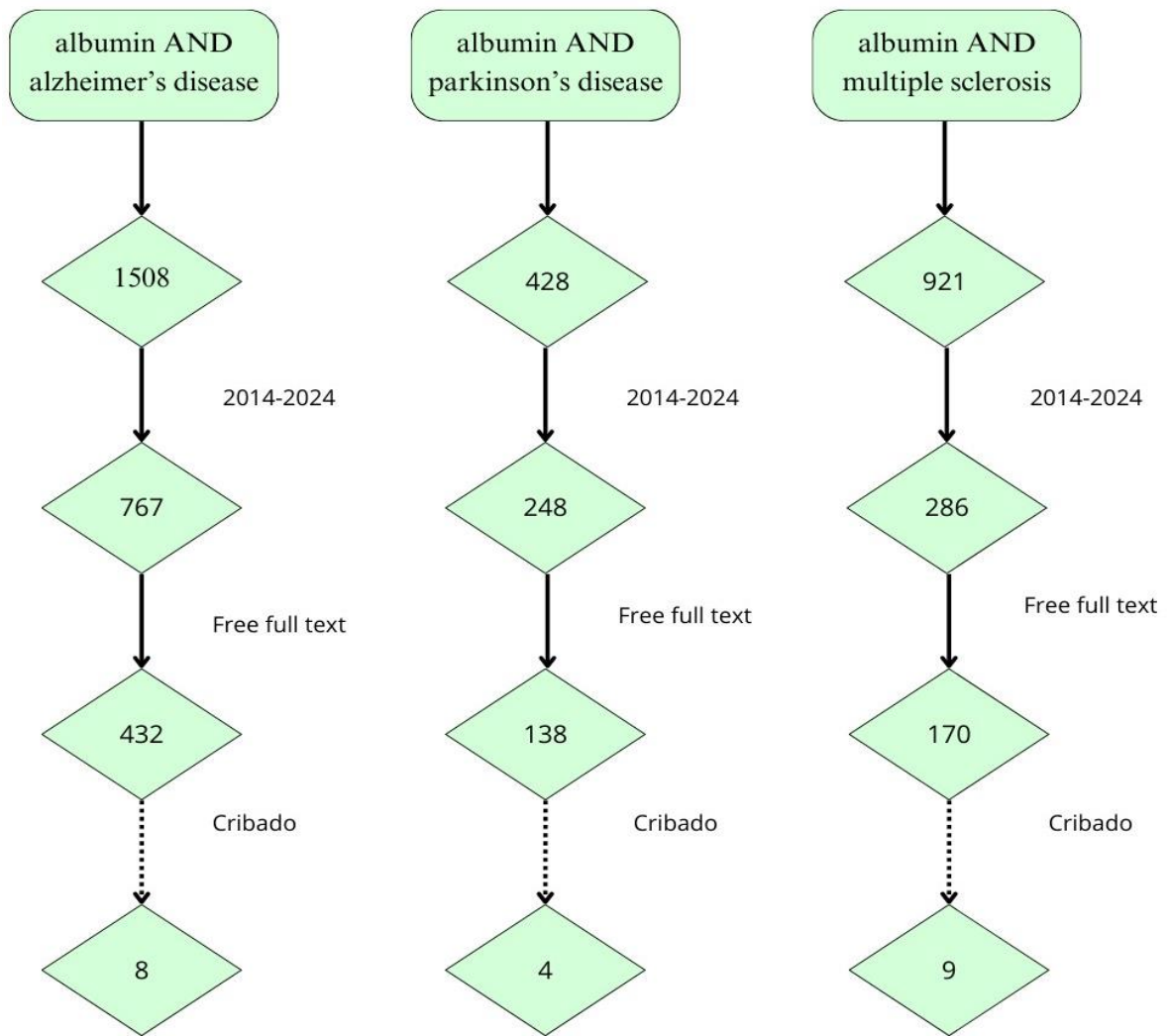
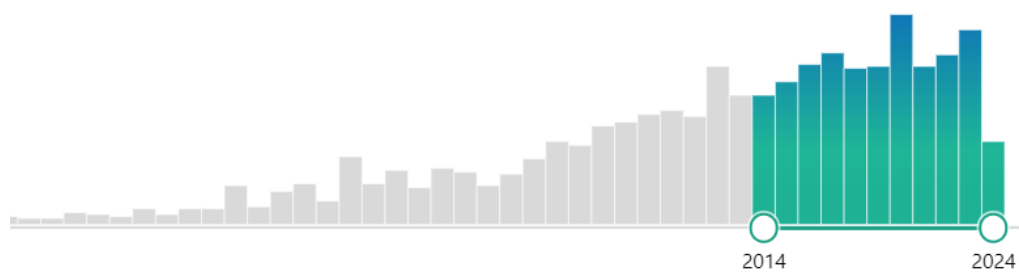
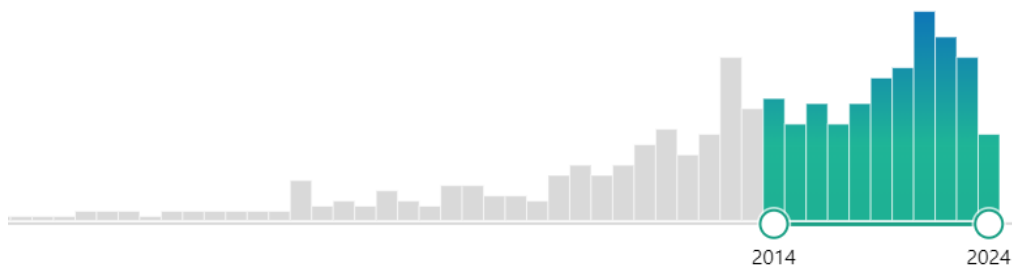


Figura 4. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica

a)



b)



c)



Figura 5. Histogramas de los resultados en PubMed de las búsquedas realizadas en los últimos 10 años, observándose el interés científico creciente. A) [albumin AND alzheimer's disease]. B) [albumin AND parkinson's disease]. C) [albumin AND multiple sclerosis].

5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 La albúmina como factor pronóstico

5.1.1 Enfermedad de Alzheimer

En un estudio realizado por Costa et al. (7) se determinaron los niveles y el estado de oxidación de la albúmina plasmática y del LCR de pacientes con EA y controles sanos. Para evaluar el estado redox de la albúmina en ambos fluidos se utilizó cromatografía líquida de alto rendimiento. Los autores determinaron que en el plasma de enfermos y sanos la mayor parte de la albúmina oxidada se produce en su forma reversible HNA1 y que esta isoforma en plasma no es un indicador útil de la enfermedad (ya propuesto por Greilberger et al. (20) (figura 6a). También observaron que la albúmina del LCR de pacientes con EA estaba más oxidada que en personas que no padecían la enfermedad. Esta oxidación era mayor tanto en la fracción HNA1 como en la HNA2, siendo en HNA2

más abundante. Por el contrario, en el LCR de personas sanas predominaba la forma reducida (figura 6b).

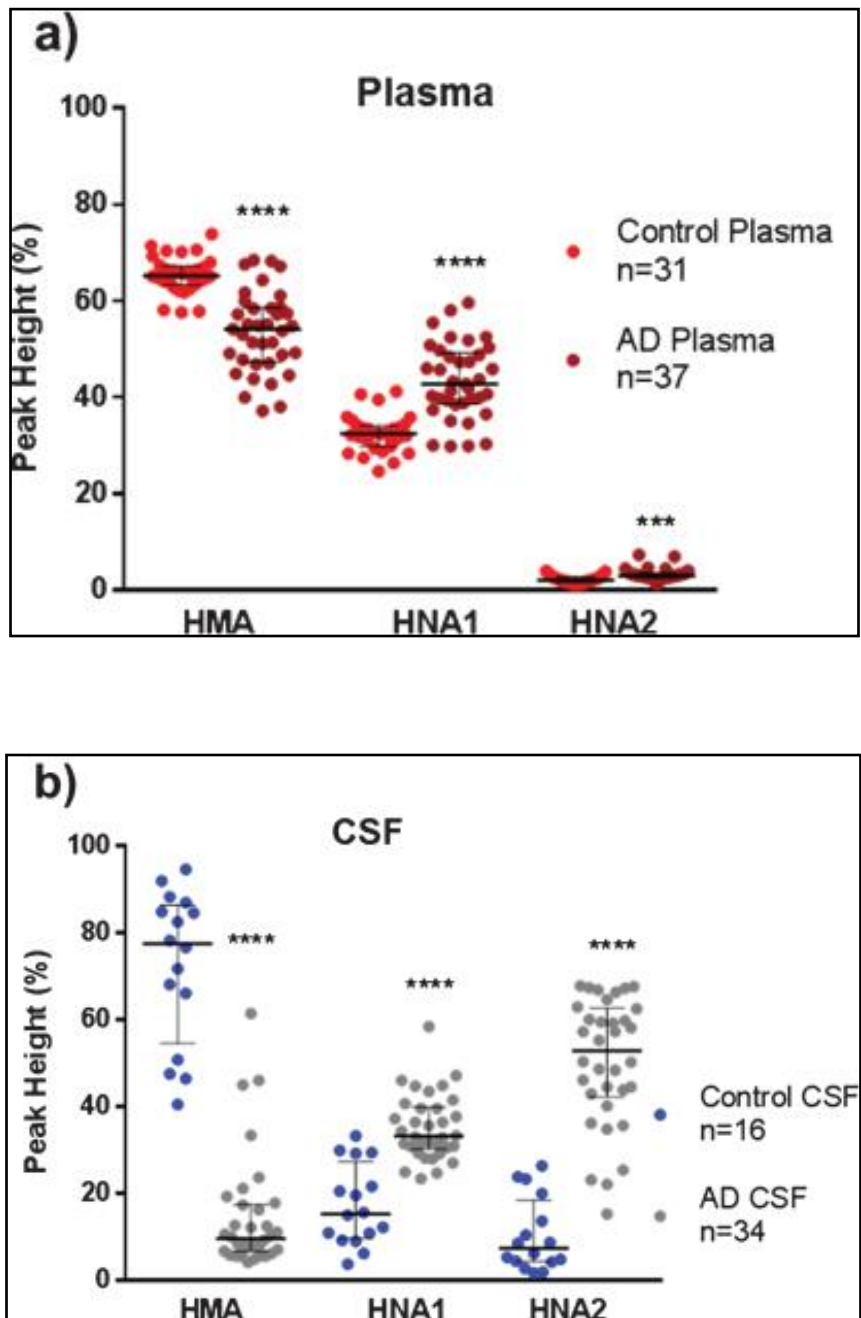


Figura 6. Oxidación de albúmina en plasma y LCR de controles (donantes sanos de la misma edad) y pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). La figura muestra el análisis por cromatografía líquida de alta resolución de la HMA, HNA1 y HNA2 en muestras de plasma (a) y LCR (b). Los datos se muestran como mediana + rango intercuartil. Prueba *t* no apareada (***) $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; AD versus control). Figuras extraídas de (7).

Tabla 1. Oxidación de albúmina en plasma y LCR de controles y pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) evaluados mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución. Se muestran los porcentajes de las formas de albúmina reducida (HMA), oxidada reversible (HNA1) y oxidada irreversible (HNA2), en muestras de plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) del mismo sujeto (controles $n = 6$ y AD $n = 32$; mediana \pm rango intercuartil). Tabla extraída de (7).

	Plasma	LCR	valor p	delta de cohen
Controles				
HMA (%)	65,5 [63,3 – 66,2]	86,4 [79,8 – 92,6]	0.0313	3.4
HNA1 (%)	32,2 [31,4 – 34,3]	10,0 [5,6 – 14,1]	0.0313	5.1
HNA2 (%)	2,6 [2,2– 2,8]	3,8 [1,9 – 6,2]	0.4375	0,9
Pacientes con EA				
HMA (%)	54,0 [48,1– 58,5]	9,6 [6,3 – 17,0]	<0,0001	4.3
HNA1 (%)	43,1 [39,0 – 48,7]	33,2 [30,6 – 40,4]	0.0003	1.0
HNA2 (%)	2,9 [2,5 – 3,3]	52,8 [43,2 – 62,8]	<0,0001	5.0

Las diferentes concentraciones de las isoformas de la albúmina en el LCR y plasma nos sugieren que la comunicación entre estos fluidos está restringida, existiendo un mayor ambiente oxidativo en el cerebro y sistema nervioso periférico respecto al plasma.

Como limitación de este estudio hemos de señalar que las cohortes de sujetos fueron relativamente pequeñas, entre 6 y 37 individuos, por lo que, para comparar resultados,

será necesario analizar una muestra más grande. Además, en su día de publicación carecieron de otra referencia para comparar valores de pacientes con EA.

Por otro lado, estudios realizados por Boada et al. (21) mostraron que la casi totalidad del A β plasmático está unido a la albúmina, inhibiéndose de este modo la autoasociación del A β . Estos resultados motivaron el inicio del desarrollo del programa *Manejo del Alzheimer mediante reemplazo de albúmina (AMBAR)*, que utiliza diferentes modalidades de reemplazo plasmático con reemplazo de albúmina y que se discutirá más adelante. Asimismo, Boada et al. (21) establecieron que los niveles plasmáticos de A β unido a albúmina disminuían con la progresión de la EA, y sugirieron que este hecho podría deberse a una disminución de la afinidad de la albúmina por el amiloide debida a modificaciones postraduccionales (MPT) de la proteína (oxidación, nitración, glicación) en estados patológicos. En línea con este argumento, Costa et al. (22) determinaron las MPT de la albúmina mediante espectrometría de masas (MS) en plasma y LCR de pacientes con EA, en comparación con controles sanos. Así, obtuvieron que los pacientes con EA tenían una mayor cantidad de isoformas glicadas que los controles.

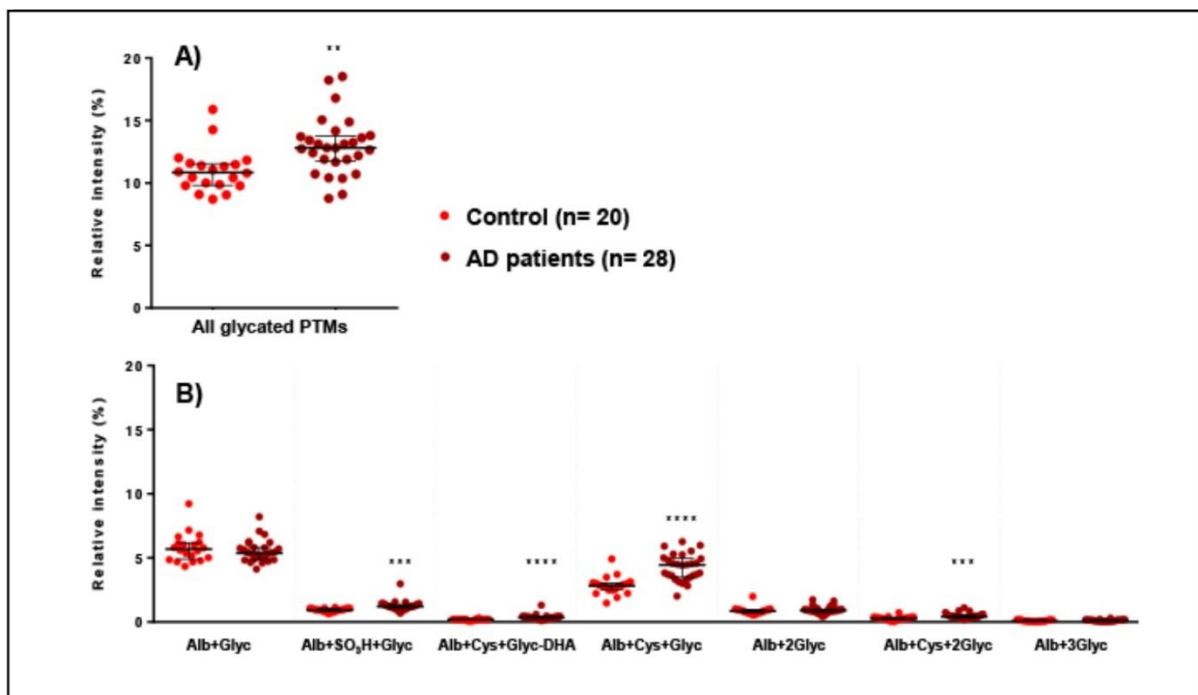


Figura 7. Glicación de albúmina en plasma como intensidad relativa de isoforma (%) identificada en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y controles sanos. A) Suma de las 7 modificaciones postraduccionales (MPT) glicosiladas. B) Los 7 PTM glicados

por separado (glicados [Alb+Glyc]; oxidados+glicados [Alb+SO₃H+Glyc]; cisteinilados+glicados+deshidroalanina [Alb+Cys+Glyc-DHA]; cisteinilados+glicados [Alb+Cys] +Glyc]; dos modificaciones de glicación [Alb+2Glyc]; cisteinilado+dos modificaciones de glicación [Alb+Cys+2Glyc]; tres modificaciones de glicación [Alb+3Glyc]). Figura extraída de (22).

Sin embargo, en el análisis del LCR, los valores de albúmina glicada en LCR no mostraron diferencias en el porcentaje de intensidad relativa al comparar la suma de los cuatro MPT glucosilados en pacientes con EA versus control. No obstante, al analizarse individualmente, tres de cada cuatro MPT glucosilados mostraron diferencias estadísticamente significativas en la EA frente a los controles.

Estos hallazgos están de acuerdo solo con algunas publicaciones, lo que podría explicarse por las diferencias entre los pacientes del estudio. De nuevo podemos señalar como limitación el tamaño de la muestra y el uso de la espectrometría de masas como método semicuantitativo para analizar la muestra.

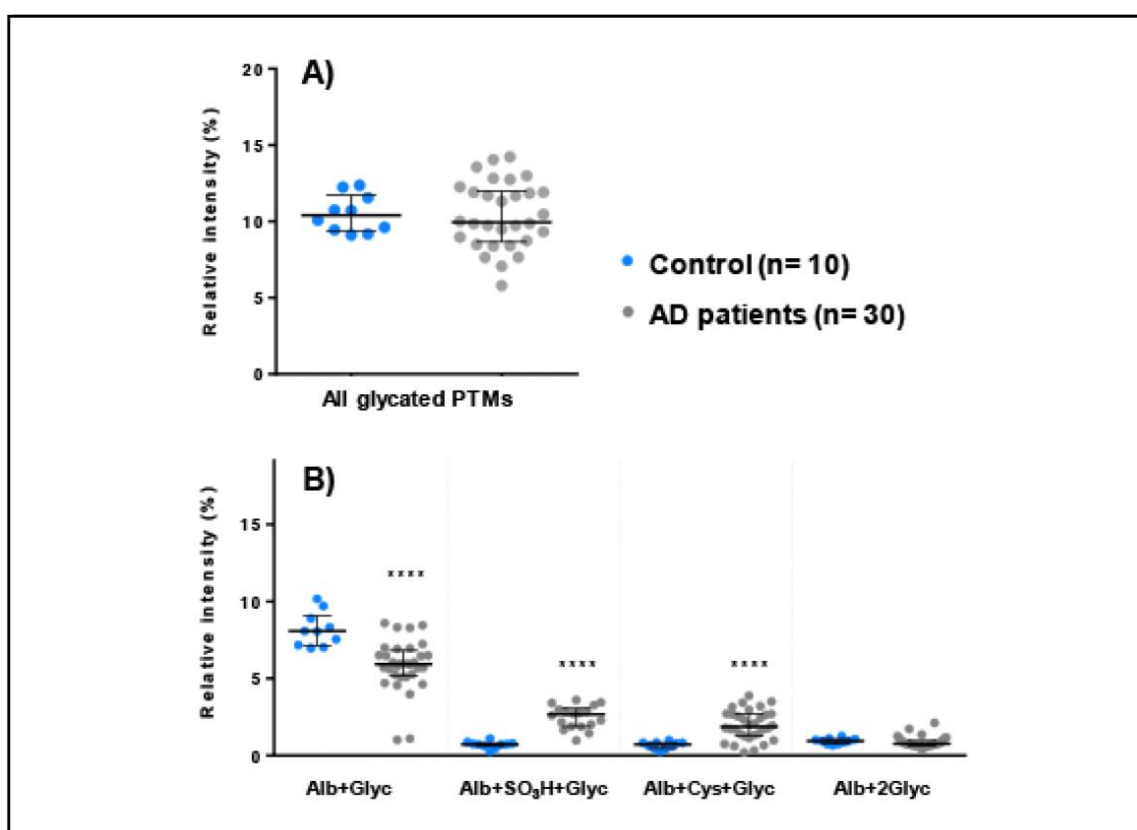


Figura 8. Glicación de albúmina en líquido cefalorraquídeo (LCR) como intensidad relativa de isoforma (%) identificada en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y controles sanos. A) Suma de 4 MPT glucosilados. B) Las 4 MPT glicados por separado (glicados [Alb+Glyc]; oxidados+glicados [Alb+SO₃H+Glyc]; cisteinilados+glicados [Alb+Cys+Glyc]; dos modificaciones de glicación [Alb+2Glyc]). Figura extraída de (22).

5.1.2 Enfermedad de Parkinson

En un estudio realizado por Sun et al. (23), se analizó retrospectivamente el grado de asociación entre el nivel de albúmina sérica y el riesgo de demencia, el deterioro motor y el resultado de supervivencia en la EP. Para ello, se empleó la escala diagnóstica Mini-Mental State Examination (MMSE) y la clasificación modificada Hoehn-Yahr (ver anexo 1)

5.1.2.1 Asociación entre la albúmina sérica y la función cognitiva

Como se observa en la tabla 2 para los modelos no ajustado y el modelo I, con el aumento de la concentración o tercil de albúmina sérica las puntuaciones del MMSE aumentaron. En el modelo II las puntuaciones MMSE de los pacientes del grupo del tercil medio aumentaron 2,09 respecto a los pacientes del grupo del tercil más bajo. Sin embargo, hubo una diferencia pequeña en las puntuaciones del MMSE entre el grupo del tercil más alto y el grupo del tercil más bajo (23).

Tabla 2. Asociación entre los niveles basales de albúmina sérica y MMSE. Los datos presentados son el coeficiente de regresión parcial (B) e IC del 95 %. Modelo I ajustado por edad y sexo. Modelo II ajustado para edad y sexo + duración de la enfermedad de EP + estadio de Hoehn-Yahr modificado(mHY) + fármacos AINES + proteína C reactiva. * $P < 0,05$. Tabla extraída de (23).

	No ajustado	valor p	Modelo I	valor p	Modelo II	valor p
Albúmina (mg/dL)	2,52 (1,02, 4,02)	0.001*	1,79 (0,34, 3,24)	0.017*	1,47 (-0,08, 3,01)	0.064
Terciles de niveles de albúmina						
Q1 (2,8–3,7 mg/dl)	<u>1</u>		<u>1</u>		<u>1</u>	
Q2 (3,8–4,1 mg/dl)	<u>2,21</u> (0,55, 3,87)	0.01*	<u>2,29</u> (0,71, 3,86)	0.005*	<u>2,09</u> (0,45, 3,73)	0.013*
Q3 (4,2–5,1 mg/dl)	<u>2,61</u> (0,97, 4,25)	0.002*	<u>2,03</u> (0,46, 3,59)	0.0012*	<u>1,62</u> (-0,05, 3,28)	0.058
P de tendencia	0.004		0.028		0.138	

Para aclarar la relación dosis-respuesta entre la albúmina sérica y la función cognitiva, se realizó otro análisis. El MMSE se relacionó positivamente con la concentración de albúmina sérica (B=6,823) cuando esta última era <3,9 mg/dL. Sin embargo, cuando la concentración de albúmina sérica era >3,9 mg/dL, la asociación resultó negativa (B= -1,725), sugiriendo la ausencia de una asociación estadísticamente significativa entre MMSE y el nivel de albúmina (23).

Tabla 3. *Análisis del efecto umbral de los niveles de albúmina sérica en MMSE. Ajustado por edad, sexo, duración de la enfermedad de Parkinson + estadio de Hoehn-Yahr modificado, antiinflamatorios no esteroideos, proteína C reactiva. * P < 0,05. Tabla extraída de (23).*

Función cognitiva	B (IC del 95%)	valor p
Modelo de regresión logística unifilar	1,47 (-0,08, 3,01)	0.064
Modelo de regresión logística de dos piezas		
Albúmina < 3,9 (mg/dL)	6,823 (1,654, 11,692)	0.007*
Albúmina ≥ 3,9 (mg/dL)	-1,725 (-4,756, 1,306)	0.263
Prueba de razón de verosimilitud		0.008*
Prueba no lineal		0.033*

5.1.2.2 Asociación albúmina sérica y deterioro motor grave (estadios mHY ≥ 4).

Asimismo, se trazaron curvas de los niveles de albúmina sérica frente al deterioro motor grave. Con los tres modelos de la *tabla 4* se obtuvo que a medida que aumentaba la concentración de albúmina sérica, disminuía el riesgo de deterioro motor grave (23).

Tabla 4. Los datos presentados son odds ratio (OR) e IC del 95%. Modelo I ajustado por edad y sexo. Modelo II ajustado para edad y sexo + duración de la enfermedad de EP + puntuaciones MMSE + fármacos antiinflamatorios no esteroideos + proteína C reactiva. * $P < 0,05$. Tabla extraída de (23).

	No ajustado	valor p	Modelo I	valor p	Modelo II	valor p
Albúmina (mg/dL)	0,26 (0,14–0,51)	<0.001 *	0,32 (0,16–0,63)	0.001*	0,34 (0,14–0,8)	0.013
Terciles de niveles de albúmina						
Q1	1		1		1	

	No ajustado	valor <i>p</i>	Modelo I	valor <i>p</i>	Modelo II	valor <i>p</i>
(2,8–3,8mg/dl)						
Q2 (3,9–4,1mg/dl)	0,93 (0,5–1,74)	0.826	0,96 (0,5–1,83)	0.896	0,64 (0,28–1,44)	0.278
Q3 (4,2 a 5,1mg/dl)	0,36 (0,2–0,64)	0.001*	0,41 (0,22–0,76)	0.004*	0,37 (0,17–0,78)	0.009*
<i>P</i> de tendencia	0.001*		0.004*		0.009*	

5.1.2.3 Asociación albúmina sérica y muerte relacionada con EP

En todos los modelos de la *tabla 5*, el riesgo de muerte relacionada con la EP aumentó en el grupo del tercil más bajo de albúmina sérica en comparación con el grupo del tercil más alto. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier reforzaron estos resultados (23).

Tabla 5. Asociación entre los niveles séricos basales de albúmina y la muerte relacionada con EP. Los datos presentados son HR (Hazard Ratios) y IC del 95%; el modelo I se ajustó por edad y sexo; el modelo II se ajustó por edad y sexo más la duración de la enfermedad de Parkinson, etapa modificada de Hoehn-Yahr, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, proteína C reactiva y MMSE. Tabla extraída de (23).

	No ajustado	valor <i>p</i>	Modelo I	valor <i>p</i>	Modelo II	valor <i>p</i>
Albúmina (mg/dL)	0,26 (0,12–0,58)	<0.001*	0,26 (0,12– 0,58)	0.001*	0,36 (0,15– 0,86)	0.021
Terciles de niveles de albúmina						
Q1 (2,8-3,8 mg/dl)	1		1		1	
Q2 (3,9-4,1 mg/dl)	0,96 (0,46–1,99)	0.904	0,87 (0,41– 1,82)	0.705	0,89 (0,37– 2.14)	0.787
Q3 (4,2-5,1 mg/dl)	0,23 (0,09–0,58)	0.002*	0,22 (0,09– 0,57)	0.002*	0,3 (0,1–0,83)	0.021*
<i>P</i> de tendencia	0.002		0.001		0.022	

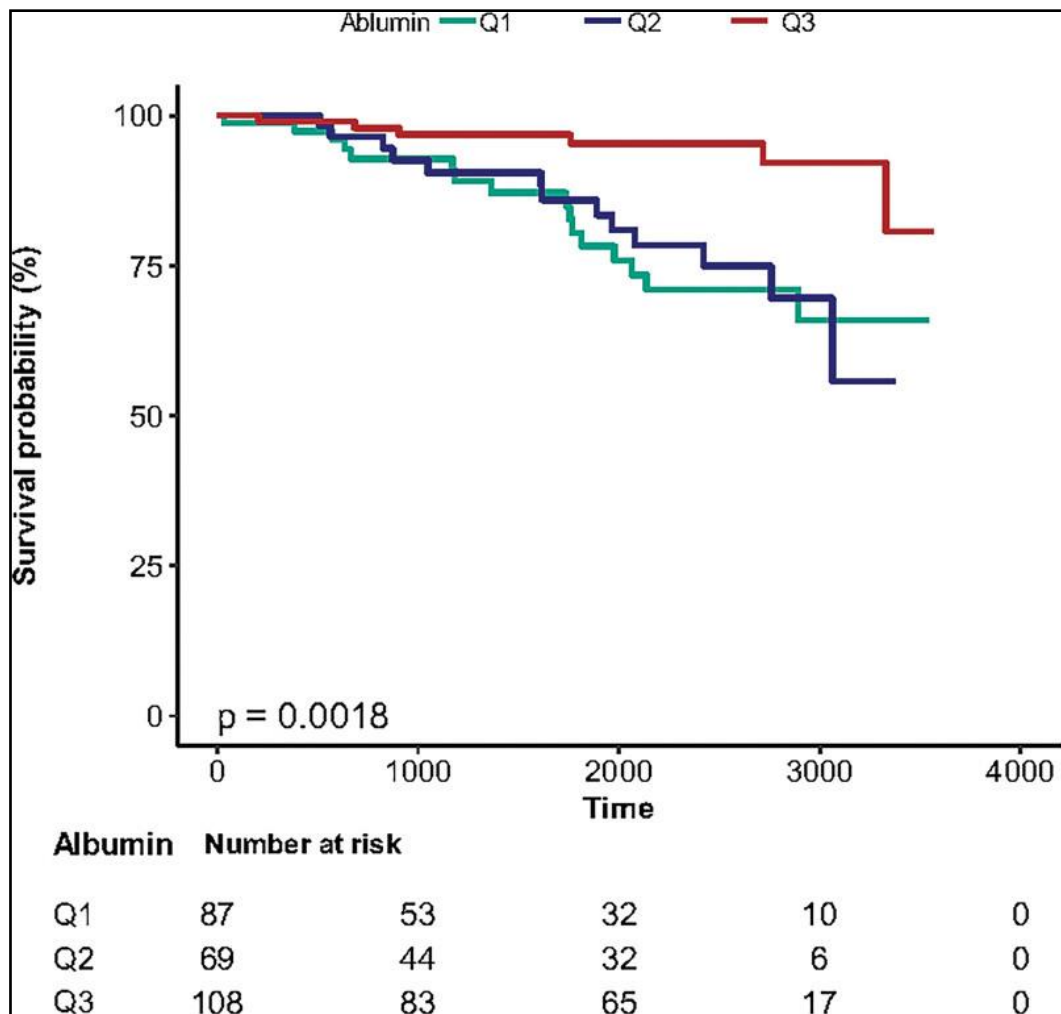


Figura 9. Curvas de supervivencia (muerte relacionada con la EP) de pacientes con EP según los terciles de albúmina basal. Nota: 91 = (2,8-3,8 mg/dL); 02 (3,9-4,1 mg/dL); 93 (4,2-5,1 mg/dL). Figura extraída de (23).

5.1.2.4 Asociación entre CAR y supervivencia global (SG) en EP

Numerosos estudios han confirmado que la inflamación juega un papel central en la EP. Este hecho, sumado a la existencia de un cociente o relación proteína C reactiva-albúmina (CAR), nos hizo revisar el artículo de Gao et al. (24). En este artículo se establece que la progresión de la enfermedad se asocia con el aumento de CAR (24). Así, en el modelo no ajustado, el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con EP aumentó con el aumento del CAR (HR = 1,93, IC 95 % = 1,29–2,89, p para tendencia = 0,001). El grupo G3 tuvo un riesgo tres veces mayor de muerte por todas las causas por EP en comparación con el grupo G1 (24).

Tabla 6. Los datos presentados son HR e IC del 95%. El modelo I se ajusta según la edad y el sexo; el modelo II se ajusta según modelo I + duración de PD, AINE; Ajustar el modelo III se ajusta según modelo II + mH-Y, MMSE. Tabla extraída de (24).

	No ajustado	Modelo I	Modelo II	Modelo III
AUTO	1,93 (1,29–2,89)	1,92 (1,28–2,87)	1,71 (1,13–2,59)	1,54 (1,01–2,34)
Terciles CAR				
G1 ($\leq 0,0714$)	1	1	1	1
G2 (0,0714–0,1951)	1,11 (0,45–2,73)	1,09 (0,44–2,69)	1,05 (0,42–2,61)	1,03 (0,42–2,57)
G3 ($\geq 0,1952$)	3,20 (1,48–6,92)	3,15 (1,45–6,83)	2,59 (1,16–5,74)	2,17 (0,96–4,91)
P de tendencia	0.001	0.002	0.011	0.044

La curva de Kaplan-Meier mostró que había una mayor mortalidad por todas las causas en pacientes con EP con un nivel alto de CAR (24).

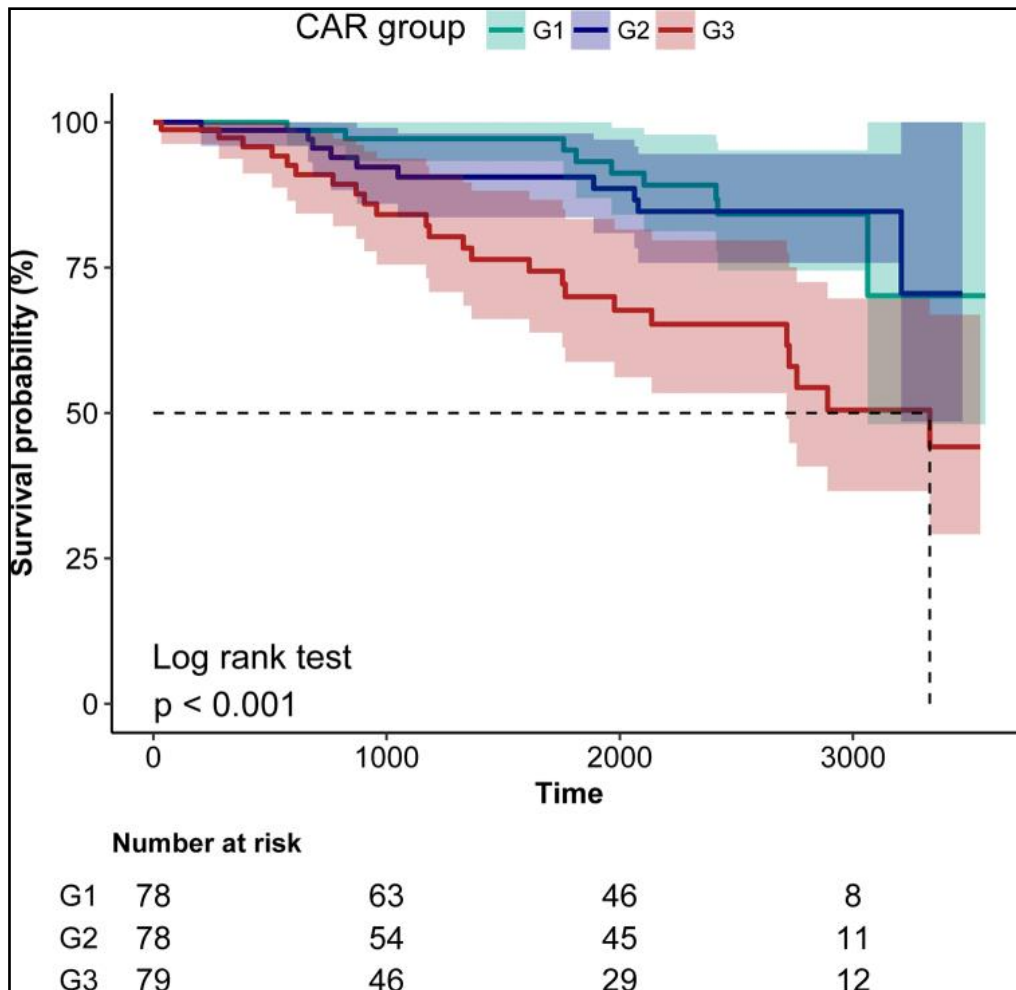


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia de pacientes con EP durante el seguimiento. G1, G2, G3: Curvas de Kaplan-Meier de diferentes grupos en pacientes con EP agrupados por nivel de CAR. El área de sombra representa el IC del 95%. Figura extraída de (24).

Respecto al estudio de Gao et al. (24), no considera en sus resultados la existencia de otras enfermedades que puedan alterar el CAR o la zona geográfica restringida de donde proceden pacientes y controles. Todo ello pudo condicionar haber obtenido estos resultados.

5.1.3 Esclerosis múltiple

En la revisión realizada por Levine (25) se indica que el cociente de albúmina (Q_{Alb}) (albúmina en el LCR/albúmina en el suero) está elevado en el 12-23 % de los casos de EM. Asimismo, se plantea que elevadas concentraciones de albúmina en el LCR o un

cociente elevado de albúmina son medidas de disfunción del LCR-sangre, utilizándose como indicador de la permeabilidad de la BHE. Sin embargo, en el propio estudio se plantean cómo muchos factores podrían influir en la concentración de albúmina en el LCR. Esto sugiere que esta medición es un indicador impreciso de permeabilidad de BHE.

Paar et al. (26) evaluaron recientemente el estado redox de la albúmina en suero y LCR de pacientes con EM y controles, con el objetivo identificar posibles relaciones con la actividad y la gravedad de la enfermedad. Para ello, se recogieron las muestras de suero y LCR. La albúmina y las inmunoglobulinas se determinaron mediante nefelometría y la integridad de la BHE se analizó mediante (Q_{Alb}).

Dentro del grupo de pacientes, el estado redox de la albúmina en suero se asoció con el grado de discapacidad física en remisión, medida mediante la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) (ver anexo 2) (26).

Los pacientes con niveles séricos más altos de la albúmina oxidada tuvieron puntuaciones significativamente más altas en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) en la remisión, en comparación con pacientes con niveles séricos más altos de HMA y HNA1 que obtuvieron puntuaciones más bajas en la escala (26).

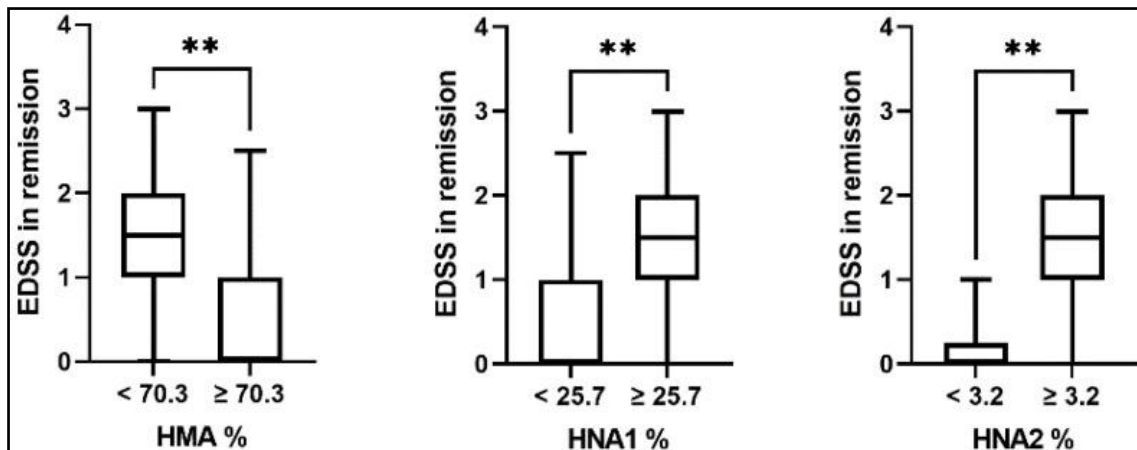


Figura 11. Asociación del estado redox de albúmina en suero con la discapacidad física en remisión. Los pacientes (EMRR y EMPP) se dividieron en dos grupos con fracciones redox de albúmina $<$ o \geq . La fracción sérica mediana de HMA (panel izquierdo), HNAI (panel central) o HNA2 (panel derecho) en pacientes y controles. N de los pacientes en

los respectivos grupos: HMA, 11/9; HNA1, 7/13; HNA2, 10/10. **, $p < 0,01$ mediante pruebas U de Mann-Whitney. Figura extraída de (26).

Además, el estado redox de la albúmina en el LCR se relacionó con la actividad de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). La relación entre los niveles absolutos de HNA2 en el LCR y el suero, Q_{HNA2} , fue elevada en el grupo de pacientes con EMRR con recaída en las últimas dos semanas antes del muestreo ($p = 0,01$) (26).

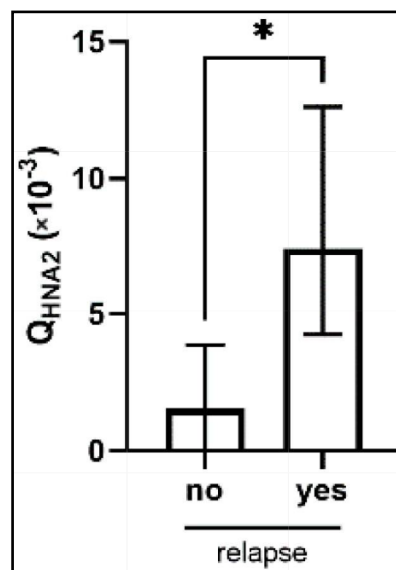


Figura 12. Asociación del estado redox de la albúmina y la actividad de la enfermedad en la EMRR. Figura extraída de (26).

Este estudio versa únicamente acerca de pacientes que padecen la enfermedad en etapas tempranas y la relación entre las recaídas y HNA2 la establece solo en el tipo EMRR. También hemos de señalar como limitación el tamaño muestral reducido.

5.2 La plasmaféresis como agente terapéutico en enfermedades neurodegenerativas.

La plasmaféresis terapéutica o recambio plasmático (TPE) es un método invasivo basado en la purificación de sangre extracorpórea. Por lo general, elimina un volumen de plasma entre 1-1,5L por tratamiento, reemplazándolo por un volumen de soluciones coloides, como la albúmina, o una combinación de cristaloides y coloides. Se aplica para eliminar sustancias patógenas con alto peso molecular (>150 kDA) (27,28).

5.2.1 Enfermedad de Alzheimer

El ensayo clínico AMBAR se diseñó con el fin de evaluar la eficacia del recambio plasmático terapéutico en la estabilización de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. La hipótesis era que la TPE eliminaría el péptido A β unido a la albúmina del plasma, alterándose el equilibrio entre las concentraciones de A β en el LCR y el plasma. Esto a su vez induciría el desplazamiento de A β del LCR al plasma a través de la BHE, reduciendo así los niveles cerebrales de A β . A esta hipótesis se le conoce como la hipótesis del "sumidero periférico" (29).

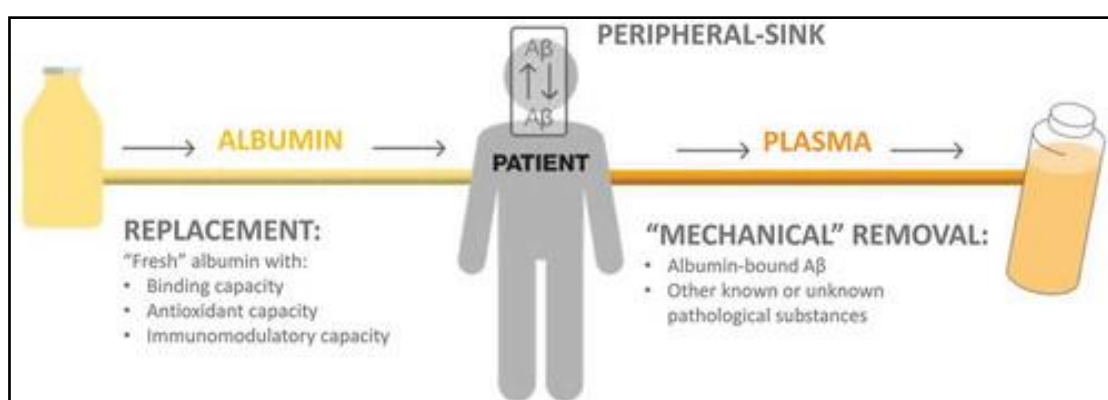


Figura 13. El fundamento del programa AMBAR y el 'sumidero periférico' que provocaría un cambio de A β del líquido cefalorraquídeo al plasma a través de la barrera hematoencefálica. Figura extraída de (21).

Con estos antecedentes, Fei et al. (30) elaboraron un metanálisis para evaluar la plasmaféresis y otros derivados sanguíneos en pacientes con EA, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con evidencia de alta calidad. Se evaluaron variables como el estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-actividades de la vida diaria (ADCS-ADL), escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva (ADAS-Cog) y el inventario neuropsiquiátrico (NPI).

Con este metanálisis se concluyó que no había diferencias significativas en la mejora cognitiva en los grupos intervenidos respecto a los placebos (RR 1.10, IC del 95% 0.79–1.54), donde RR es el riesgo relativo. Así, los grupos de intervención no mostraron una mejora estadísticamente significativa en la cognición medida por ADAS-Cog (DM 0,36, IC 95 % 0,87–1,59), ADCS-ADL (DM –1,34, IC 95 % – 5,01–2,32) y NPI (DM 2,20; IC

del 95 %: 0,07–4,32), en comparación con los grupos de control, donde DM es la diferencia de medias.

No obstante, este análisis no descarta el posible valor terapéutico de la plasmaféresis en el manejo de la enfermedad de Alzheimer, pero resalta la necesidad de la realización de más ECA e investigaciones sobre el envejecimiento y sus efectos en plasma.

5.2.2 Esclerosis Múltiple

La neuroprotección en la EM requiere una combinación de fármacos destinados a promover la función axonal, la regulación glial, la integridad de la mielina de la BHE y la restauración de las funciones protectoras de mielina (27).

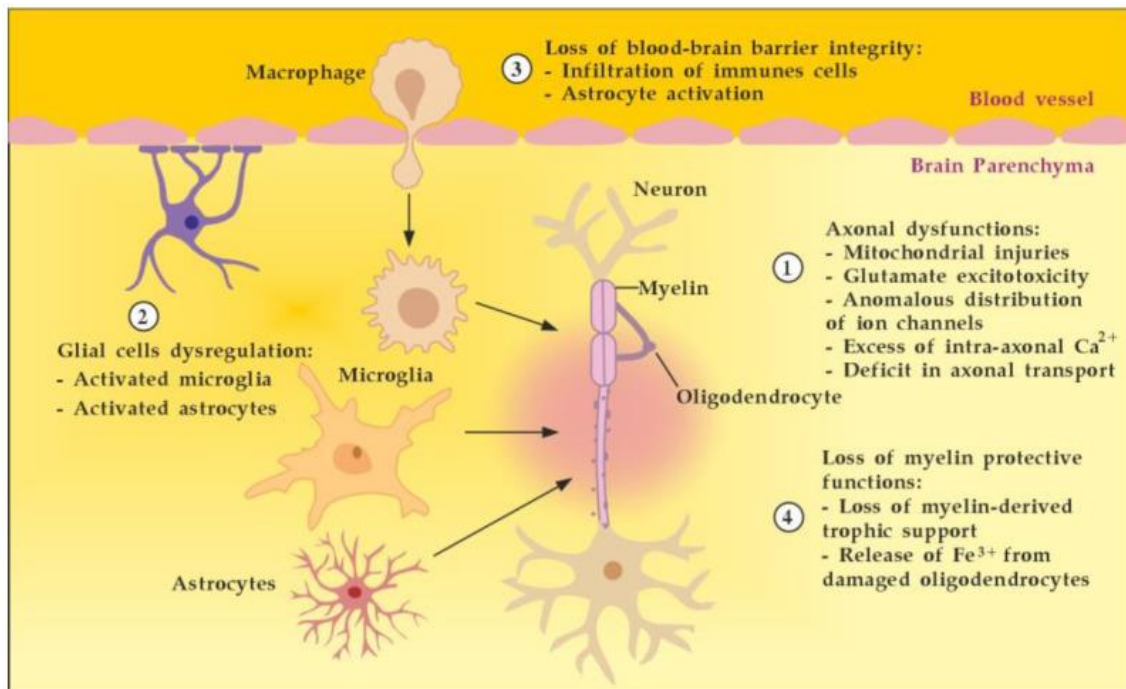


Figura 14. Principales objetivos para conseguir la neuroprotección en la EM. Figura extraída de (27).

La TPE puede contribuir a la neuroprotección en las cuatro direcciones. Así, modula el microambiente del SNC reduciendo el estrés oxidativo, eliminando los anticuerpos patológicos y los complejos, aumentando el NGF (neurotrofinas implicada en la activación de las principales vías de señalización que impulsan la diferenciación, mielinización y remielinización después de una lesión) y disminuye S1P (esfingolípido que participa en la propagación de la inflamación). Además, este tratamiento ha demostrado una superioridad con respecto a los anti-CD20 en lo que se refiere a la

capacidad de eliminación de anticuerpos y a su inicio de acción. Actualmente, el uso del recambio plasmático se realiza en las formas de EM recurrente y remitente y más recientemente en la forma crónica progresiva (27,29).

En el estudio de Tonev et al. (27) se señala que la TPE es una técnica no selectiva. Esto quiere decir que no es un procesamiento específico para eliminar factores patológicos de la enfermedad. Esto tiene como consecuencia la pérdida de componentes beneficiosos del plasma. Además, como limitación a este procedimiento, hemos de señalar que la heterogeneidad de la enfermedad hace que no solo sean los anticuerpos los responsables de la patogenicidad. No obstante, hemos de concluir resaltando el efecto positivo de la administración de TPE en la enfermedad.

6.- CONCLUSIONES

Este trabajo de fin de grado revisa la relación de la albúmina y de determinadas enfermedades neurodegenerativas que cursan con estrés oxidativo descrita en la literatura. Así, tras esta revisión concluimos que la albúmina desempeña un papel crucial en la fisiopatología de estas enfermedades y destacamos la importancia de continuar investigando en los mecanismos subyacentes para identificar nuevas estrategias terapéuticas centradas en la regulación de los niveles de albúmina. Para finalizar, resumimos en los siguientes puntos las relaciones más importantes expuestas a lo largo del trabajo:

- El plasma de pacientes con EA presenta una mayor concentración de HNA1 y de isoformas glicadas respecto al plasma de controles sanos.
- El LCR de pacientes con EA presenta una mayor concentración de isoformas oxidadas y solo algunas isoformas glicadas mostraron diferencias significativas en estudios individuales respecto al LCR de controles sanos.
- En pacientes con EP no se encontró una asociación significativa en la relación entre la albúmina y función cognitiva. No obstante, sí se encontró relación entre la albúmina y el deterioro motor, siendo la albúmina un factor protector.
- En pacientes con EP, altos valores de albúmina aumentaron la supervivencia, mientras que una elevación del CAR se asoció con un deterioro de la supervivencia.
- En pacientes con EM, se detectó un aumento Q_{A1b} en alrededor del 20% de pacientes, se asoció una mayor discapacidad con la presencia de isoformas

oxidadas y se relacionó una mayor concentración de HNA2 con un aumento en las recaídas de la enfermedad.

- El uso de la plasmaféresis como tratamiento de la EA no ha mostrado diferencias significativas en la mejora cognitiva de los pacientes respecto a placebos.
- El uso de plasmaféresis como tratamiento de la EMRR ha demostrado una superioridad en la eliminación de anticuerpos y en el inicio de acción respecto a fármacos anti-CD20.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Harhi S, Lachowicz JI, Nowakowski ME, Jaremko M, Jaremko Ł. Towards the functional high-resolution coordination chemistry of blood plasma human serum albumin. *J Inorg Biochem.* septiembre de 2019;198:110716.
2. De Simone G, Di Masi A, Ascenzi P. Serum Albumin: A Multifaced Enzyme. *Int J Mol Sci.* 18 de septiembre de 2021;22(18):10086.
3. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
4. Belinskaia DA, Voronina PA, Shmurak VI, Jenkins RO, Goncharov NV. Serum Albumin in Health and Disease: Esterase, Antioxidant, Transporting and Signaling Properties. *Int J Mol Sci.* 25 de septiembre de 2021;22(19):10318.
5. Ward ES, Gelinas D, Dreesen E, Van Santbergen J, Andersen JT, Silvestri NJ, et al. Clinical Significance of Serum Albumin and Implications of FcRn Inhibitor Treatment in IgG-Mediated Autoimmune Disorders. *Front Immunol.* 2022;13:892534.
6. Maldonado E, Morales-Pison S, Urbina F, Solari A. Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress. *Antioxid Basel Switz.* 6 de marzo de 2023;12(3):651.

7. Costa M, Horrillo R, Ortiz AM, Pérez A, Mestre A, Ruiz A, et al. Increased Albumin Oxidation in Cerebrospinal Fluid and Plasma from Alzheimer's Disease Patients. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;63(4):1395-404.
8. Turell L, Carballal S, Botti H, Radi R, Alvarez B. Oxidation of the albumin thiol to sulfenic acid and its implications in the intravascular compartment. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. abril de 2009;42(4):305-11.
9. Vargas de la Cruz CB. Modificaciones postraduccionales de albúmina sérica en pacientes alcohólicos como potencial pronóstico biomarcador mediante espectrometría de masas [Internet]. [Lima, Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos Universidad del Perú; 2021. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16090/Vargas_dc.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Rosenfeld MA, Yurina LV, Vasilyeva AD. Antioxidant role of methionine-containing intra- and extracellular proteins. *Biophys Rev*. junio de 2023;15(3):367-83.
11. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. abril de 2021;397(10284):1577-90.
12. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladâcenco O, Roza E, et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 25 de mayo de 2022;23(11):5938.
13. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. noviembre de 2021;107:86-95.
14. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 4 de marzo de 2017;18(3):551.
15. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*. diciembre de 2019;18(6):e13031.
16. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 11 de enero de 2018;378(2):169-80.

17. Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp Neurol*. marzo de 2016;277:58-67.
18. Pegoretti V, Swanson KA, Bethea JR, Probert L, Eisel ULM, Fischer R. Inflammation and Oxidative Stress in Multiple Sclerosis: Consequences for Therapy Development. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:7191080.
19. Hollen C, Neilson LE, Barajas RF, Greenhouse I, Spain RI. Oxidative stress in multiple sclerosis-Emerging imaging techniques. *Front Neurol*. 2022;13:1025659.
20. Greilberger J, Koidl C, Greilberger M, Lamprecht M, Schroecksnadel K, Leblhuber F, et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free Radic Res*. enero de 2008;42(7):633-8.
21. Boada M, Martínez-Lage P, Serrano-Castro P, Costa M, Páez A. Therapeutic plasma exchange with albumin: a new approach to treat Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 3 de agosto de 2021;21(8):843-9.
22. Costa M, Mestre A, Horrillo R, Ortiz AM, Pérez A, Ruiz A, et al. Cross-sectional characterization of albumin glycation state in cerebrospinal fluid and plasma from Alzheimer's Disease patients. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;1-5.
23. Sun S, Wen Y, Li Y. Serum albumin, cognitive function, motor impairment, and survival prognosis in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 16 de septiembre de 2022;101(37):e30324.
24. Gao M, Zhang C, Gao L, Sun S, Song L, Liu S. Association between C-reactive protein-albumin ratio and overall survival in Parkinson's disease using publicly available data: A retrospective cohort study. *Heliyon*. febrero de 2023;9(2):e12671.
25. LeVine SM. Albumin and multiple sclerosis. *BMC Neurol*. diciembre de 2016;16(1):47.
26. Paar M, Seifried K, Cvirm G, Buchmann A, Khalil M, Oettl K. Redox State of Human Serum Albumin in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 13 de diciembre de 2022;23(24):15806.

27. Tonev D, Momchilova A. Therapeutic Plasma Exchange and Multiple Sclerosis Dysregulations: Focus on the Removal of Pathogenic Circulatory Factors and Altering Nerve Growth Factor and Sphingosine-1-Phosphate Plasma Levels. *Curr Issues Mol Biol*. 25 de septiembre de 2023;45(10):7749-74.
28. Rolfes, Pfeuffer, Ruck, Melzer, Pawlitzki, Heming, et al. Therapeutic Apheresis in Acute Relapsing Multiple Sclerosis: Current Evidence and Unmet Needs—A Systematic Review. *J Clin Med*. 4 de octubre de 2019;8(10):1623.
29. Navarro-Martínez R, Cauli O. Therapeutic Plasmapheresis with Albumin Replacement in Alzheimer's Disease and Chronic Progressive Multiple Sclerosis: A Review. *Pharmaceuticals*. 12 de febrero de 2020;13(2):28.
30. Fei Z, Pan B, Pei R, Chen Z, Du X, Cao H, et al. Efficacy and safety of blood derivatives therapy in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 29 de noviembre de 2022;11(1):256.
31. Revillas Ortega FJ. MANUAL DE USUARIO. MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC) [Internet]. Valencia: GENERAL ASDE; 2014 [citado 2024 abr 27]. Disponible en: <https://www.generalasde.com/mini-examen-cognoscitivo/mini-examen-cognoscitivo-manual.pdf>
32. Ota L, Uchitomi H, Orimo S, Miyake Y. Classification of Parkinson's Disease Patients' Gait Variability [Internet]. Fukuoka: IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII); 2012 Dec 16-18 [citado 2024 abr 27]. Disponible en: https://www.myk.dis.titech.ac.jp/2007hp/paper/intconf/2012/intconf_2012_10.pdf
33. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* [Internet]. 2014 [citado el 28 de abril de 2024];14(1):58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>
34. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.

8.- ANEXOS

Anexo 1 (31,32)

Mini Examen del Estado Mental (MMSE)

El MMSE es un test de screening desarrollado por Folstein et al. en 1975. Dentro de las escalas cognitivas-conductuales. El MMSE es un test que tiene alta dependencia del lenguaje y consta de varios ítems relacionados con la atención. Se puede efectuar en 5-10 minutos según el entrenamiento de la persona que lo efectúa. Es un método práctico que permite establecer el grado del estado cognoscitivo del paciente y poder detectar demencia o delirium.

El test tiene 11 preguntas donde las capacidades esenciales que se evalúan son:

- Orientación temporal (5 puntos) y espacial (5 puntos)
- Capacidad de fijación (recuerdo inmediato) (3 puntos)
- Atención y cálculo (5 puntos)
- Memoria (3 puntos)
- Nominación (2 puntos)
- Repetición (1 puntos)
- Compresión (3 puntos)
- Lectura (1 puntos)
- Escritura (1 puntos)
- Dibujo (1 puntos)

Los resultados dependerán de la puntuación alcanzada: El punto de corte más empleado para el test de 30 puntos es 23; las puntuaciones iguales o menores que esta cifra indicarían la presencia de un déficit cognitivo.

- 27 puntos o más: Normal. La persona presenta una adecuada capacidad cognoscitiva
- 23 puntos o menos: Sospecha patológica
- 12-23 puntos: Deterioro
- 9-12 puntos: Demencia
- Menos de 5 puntos. Fase terminal. Totalmente desorientado. No se reconoce él mismo. Incoherente. Postración.

Escala modificada de Hoehn y Yahr (mHY)

Score	Definición
HY1	Afectación unilateral
HY 1,5	Afectación unilateral y axial
HY 2	Afectación bilateral y axial sin deterioro del equilibrio
HY 2,5	Afectación bilateral leve con recuperación del pull-test
HY 3	Afectación bilateral y axial moderada con inestabilidad postural en el pull-test. Aparición de trastornos del equilibrio y afectación de reflejos posturales.
HY 4	Afectación bilateral con inestabilidad postural importante. Paciente dependiente en la marcha y actividades de la vida diaria.
HY5	Paciente totalmente dependiente, en fase de encamamiento o necesidad de silla de ruedas.

Anexo 2 (33,34)

La EDSS es una escala que evalúa los sistemas funcionales del sistema nervioso central. Se utiliza para describir la progresión de la enfermedad en pacientes con EM. Consiste en un sistema de calificación ordinal que va de 0 (estado neurológico normal) a 10 (muerte por EM) en intervalos de 0,5 a partir de EDSS 1.

Se ayuda de una escala funcional (FS) que evalúa y puntúa las alteraciones de las estructuras siguientes: vía piramidal, cerebelo, tronco del encéfalo, sensibilidad, vejiga e intestino, visión y funciones mentales.

En función a los valores de la FS se establecen los puntos de corte siguientes:

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.

- 1.5= ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.