

Parálisis supranuclear progresiva: un enfoque actualizado sobre diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo y panorama en México

Laura Gómez-Virgilio,¹ Andrés I. Gutiérrez-Malacara,² Jared Rivera-Osorio,³ Ma. del Carmen Silva-Lucero,⁴ Juan R. Padilla-Mendoza,⁵ Daniela E. Gómez-Ramírez⁶ y Ma. del Carmen Cárdenas-Aguayo^{*1}

Laboratorio de Reprogramación Celular y Enfermedades Crónico-Degenerativas, Departamento de Fisiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es un parkinsonismo atípico poco común, caracterizado por la presencia de agregados de la proteína tau y determinado por un amplio espectro de características clínicas. El diagnóstico definitivo es post mortem y se identifica a través de la presencia de muerte neuronal, gliosis y agregados de la proteína tau presentados en forma de marañas neurofibrilares con apariencia globosa en regiones como el núcleo subtalámico, la sustancia nigra y el globo pálido. Los hallazgos en los estudios de imagen y los biomarcadores en fluidos no son suficientes para el diagnóstico certero, pero son usados para descartar patologías similares debido a que aún no existen biomarcadores específicos para esta enfermedad. El tratamiento actual se centra en la disminución de la sintomatología, aunque las terapias emergentes buscan contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos. Los modelos celulares constituyen una buena herramienta para determinar los mecanismos moleculares subyacentes a la PSP. En México, la PSP ha sido poco estudiada y a menudo su diagnóstico se confunde con la enfermedad de Parkinson; por su gran impacto socioeconómico y en la salud de los pacientes, sus familiares y cuidadores, se requiere más investigación básica y clínica.

PALABRAS CLAVE: Diagnóstico. Parálisis supranuclear progresiva. Situación en México. Tau. Tratamiento.

Progressive supranuclear palsy: an updated approach on diagnosis, treatment, risk factors and outlook in Mexico

Abstract

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a rare, atypical parkinsonism, characterized by the presence of intracerebral tau protein aggregates and determined by a wide spectrum of clinical features. The definitive diagnosis is postmortem and is identified through the presence of neuronal death, gliosis, and aggregates of the tau protein presented in the form of neurofibrillary tangles (MNF) with a globose appearance in regions such as the subthalamic nucleus, the substantia nigra, and the globus pallidus. The findings in ancillary imaging studies, as well as fluids biomarkers, are not sufficient to support diagnosis of PSP but are used to rule out similar pathologies because there are still no specific or validated biomarkers for this disease. The current treatment of PSP is focused on reducing symptoms, although emerging therapies seek to counteract its pathophysiological mechanisms. Cellular models constitute a good tool to determine the molecular mechanisms underlying them. Finally, PSP in Mexico has been little studied, and its diagnosis is often confused with Parkinson's disease, it has a great health and socio-economic impact on patients, their families, and caregivers, which is why it requires further investigation at both a basic and clinical level.

KEYWORDS: Diagnosis. Progressive supranuclear palsy. Current situation in Mexico. Tau. Treatment.

*Correspondencia:

Ma del Carmen Cárdenas-Aguayo
E-mail: mcardenasaguayo@unam.mx

Fecha de recepción: 14-04-2024

Fecha de aceptación: 19-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000114

Gac Med Mex. 2024;160:392-403

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Generalidades de la parálisis supranuclear progresiva

La parálisis supranuclear progresiva (PSP), previamente conocida como síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, se considera un conjunto de síndromes motores y cognitivos asociados a una neuropatología en común, y determinada como un tipo de parkinsonismo atípico o síndrome de Parkinson plus.^{1,2} Es definida por la Movement Disorder Society (MDS) por la presencia de agregados intracerebrales de proteína tau e involucra predominantemente isoformas con cuatro repeticiones de los dominios de unión a microtúbulos (o dominios 4R de tau).^{3,4} Se determina por un amplio espectro de características clínicas, siendo las más clásicas el enlentecimiento de movimientos sacádicos verticales o parálisis supranuclear vertical, inestabilidad con caídas (hacia atrás) en el primer año de aparición de los síntomas, así como alteraciones cognitivas y conductuales.³ Estos síntomas clásicos corresponden al síndrome de Richardson (PSP-RS), el principal fenotipo clínico de PSP. El orden de aparición de los síntomas es muy variable: el déficit cognitivo y conductual se encuentra entre los primeros síntomas, después surge la afectación de los síntomas motores, las caídas comienzan a volverse frecuentes, el enlentecimiento de movimientos sacádicos verticales se hace evidente y culmina con la parálisis supranuclear de la mirada.⁵

Aunque la PSP es principalmente una enfermedad esporádica, también han sido reportados casos familiares con un patrón de herencia autosómico dominante.⁶ Se estima que la prevalencia de PSP es de cinco a siete casos por cada 100 000 personas y se incrementa de 1.7 casos entre los 50 y 59 años a 14.7 casos por cada 100 000 habitantes entre los 80 y 99 años.^{1,7} La edad promedio de aparición de los síntomas es de 63 años, aunque existen reportes de casos confirmados por autopsia desde los 40 años.³ La esperanza de vida desde el momento de la aparición de los síntomas oscila entre los cinco y nueve años. No existe una diferencia significativa entre el número de casos de hombres y mujeres afectados con la patología, aunque en algunas poblaciones se ha reportado una mayor incidencia en los hombres.^{7,8}

El diagnóstico definitivo neuropatológico *post mortem* de PSP se basa en la presencia de muerte neuronal, gliosis y agregados de la proteína tau presentados en forma de marañas neurofibrilares con una apariencia globosa característica, que se componen de

agregados de filamentos rectos de la isoforma 4R (la isoforma más grande de tau en el sistema nervioso, con cuatro dominios de unión a los microtúbulos^{4,9} de la proteína tau hiperfosforilada), a diferencia de los filamentos helicoidales presentes en la enfermedad de Alzheimer (EA).¹⁰ Estos agregados de tau también se presentan en tipos celulares específicos como astrocitos (en penacho) y oligodendrocitos (cuerpos enrollados).¹ Dichos cambios se presentan en zonas determinadas del sistema nervioso central, siendo el núcleo subtalámico, la sustancia *nigra* y el globo pálido las regiones más afectadas; mientras que las regiones cerebrales donde la severidad de las lesiones es muy variable son la corteza cerebral, protuberancia, núcleo caudado, núcleo dentado cerebeloso y sustancia blanca cerebelosa.^{11,12} Evidencia sustancial indica que la afectación de las regiones subcorticales precede a la de áreas corticales luego continúa a la corteza temporal y finalmente a la occipital.¹³

La diferencia entre los fenotipos de PSP radica entre los primeros síntomas que se presentan, así como en el patrón de progresión de la enfermedad y el tiempo de supervivencia. Sin embargo, en etapas más avanzadas, la mayoría de los fenotipos clínicos comparten una sintomatología más típica de PSP-RS (Tabla 1).^{1,14}

La neuroinflamación ha sido reconocida como un proceso patogénico común en PSP^{15,16} y otras tauopatías como la EA y la demencia frontotemporal. El estudio de Malpetti *et al.*¹⁷ reveló asociaciones significativas entre la neuroinflamación en regiones subcorticales, medida por marcadores de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) como ¹¹C-PK11195 y ¹⁸F-AV-1451, y la progresión clínica de la PSP-RS. Si bien la neuroinflamación inicial no estuvo directamente relacionada con la progresión clínica medida por la escala de calificación PSP, predijo la gravedad de la enfermedad y la posterior tasa anual de cambio en las puntuaciones de la Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale. Estos hallazgos subrayan el papel potencial de la neuroinflamación en la progresión de la PSP, junto con la patología de tau y la pérdida neuronal. El estudio sugiere que atacar la neuroinflamación con inmunomoduladores podría ser una estrategia prometedora para desarrollar terapias modificadoras de la PSP, y que las imágenes por PET sirven como una herramienta valiosa para la estratificación de los pacientes en ensayos clínicos de fase temprana.¹⁷

La acumulación de tau astrogliar y oligodendroglial desempeña un papel crucial en la patogénesis de la

Tabla 1. Tipos de fenotipos en la parálisis supranuclear progresiva (PSP)

Fenotipo	Abreviación	Características de la enfermedad
PSP-síndrome de Richardson	PSP-RS	Disfunción motora ocular vertical, inestabilidad postural de inicio temprano y caídas
PSP-motor ocular	PSP-OM	Disfunción motora ocular predominante
PSP-inestabilidad postural	PSP-PI	Inestabilidad postural predominante
PSP-parkinsonica	PSP-P	Fenotipo clínico que se asemeja a la enfermedad de Parkinson
PSP-frontal	PSP-F	Disfunción cognitiva frontal o conductual (similar a la demencia frontotemporal variable conductual)
PSP-congelación progresiva de la marcha	PSP-PGF	Trastorno aislado de la marcha con vacilación inicial y congelación progresiva de la marcha
PSP-síndrome corticobasal	PSP-CBS	Síndrome corticobasal (un signo de trastorno del movimiento y un signo cortical)
PSP-desorden del lenguaje y habla	PSP-SL	Apraxia progresiva del habla y/o afasia progresiva primaria no fluida/agramática
PSP-esclerosis lateral primaria	PSP-PLS	Esclerosis lateral primaria
PSP- ataxia cerebelar	PSP-C	Ataxia cerebelosa como síntoma inicial y predominante

Modificada de Armstrong.¹⁴

PSP, ya que afecta regiones como el cuerpo estriado y las áreas corticales. Se ha destacado la asociación entre la activación microglial y la neurodegeneración, con énfasis en el papel de los factores crónicos en la activación de la microglía que contribuye a la neurodegeneración.¹⁸

Fisiopatología, factores genéticos y epigenéticos asociados a PSP

La PSP se considera entre las tauopatías primarias, las cuales se definen como un grupo de enfermedades neurodegenerativas en las que la proteína tau anormal es el factor contribuyente más significativo del proceso neurodegenerativo.¹⁹ Tau es una proteína de asociación a microtúbulos cuya función principal es regular el ensamblaje y la dinámica de los microtúbulos, desempeñando un papel fundamental en la estructura neuronal.²⁰ El gen *MAPT* que codifica la proteína tau se ubica en el cromosoma 17 y presenta dos principales haplotipos, H1 y H2, cuya única diferencia es una inversión cromosómica en el haplotipo H2; el haplotipo H1 es un factor de riesgo compartido por PSP y la demencia frontotemporal, ya que aparentemente influye en el grado de metilación del locus *MAPT*.²

Existen seis diferentes isoformas de tau y estas se caracterizan por carecer o no de los exones 2, 3 y 10. La inclusión del exón 10, que codifica para el cuarto

dominio de unión a microtúbulos, caracteriza las isoformas 4R (0N4R, 1N4R y 2N4R); mientras tanto, las isoformas con procesamiento alternativo que carecen del exón 10 son conocidas como las isoformas 3R (0N3R, 1N3R y 2N3R).²¹ Las isoformas 4R y 3R se expresan en proporciones similares en el cerebro humano adulto con una razón de 1:1, pero en PSP predomina la 4R, lo que altera el relación de expresión a 2:1.²²

En la Tabla 2 se describen otras modificaciones moleculares y celulares asociadas a la patología, además de alteraciones genéticas y epigenéticas descritas en PSP.²³⁻⁴⁴

Diagnóstico de la enfermedad: imagenología y búsqueda de biomarcadores en fluidos

Los criterios diagnósticos actuales para PSP fueron propuestos en 2017 por la (con base en los criterios NINDS-SPSP de 1996), con alta especificidad (de 80 a 100 %), pero sensibilidad limitada (de 14 a 83 %) debido a la variedad fenotípica. La MDS incrementó la sensibilidad ante fenotipos sin incluir PSP-PLS (PSP con características superpuestas de esclerosis lateral primaria) ni PSP-C (PSP con ataxia cerebelar) por su baja incidencia y escasa evidencia.³

Los estudios de imagen no son específicos para PSP, pero son útiles para descartar otras patologías.⁴⁵

Tabla 2. Fisiopatología, factores genéticos y epigenéticos asociados a parálisis supranuclear progresiva (PSP)

Fisiopatología	
Proceso biológico comprometido	Alteración asociada a PSP
Sistema ubiquitina/proteasoma	Expresión alterada de dos subunidades del proteasoma, 20S- α 4 y 20S- α 6. ²³
	Polimorfismo asociado a un mayor riesgo de desarrollo de PSP dentro del gen <i>TRIM11</i> , importante en la activación del complejo proteosómico. ²⁴
Respuesta a proteínas mal plegadas, indicador de estrés en el retículo endoplásmico	Se ha detectado hiperactivación de EIF2AK3 (también conocido como PERK) y su efector río abajo, eIF2 α , importantes sensores de estrés del retículo endoplásmico, en pacientes con PSP. ²⁵⁻²⁷
	El gen <i>EIF2AK3</i> tiene un polimorfismo asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar PSP. ²⁸
Función mitocondrial	En estudios de tomografía por emisión de positrones en pacientes con PSP, se encontró una reducción de 87 % en la utilización de glucosa en áreas afectadas por tau en comparación con sujetos de control, lo que implica una disminución de la función mitocondrial. ²⁹
Neurotransmisores	Afectación del sistema dopaminérgico en los sistemas nigroestriatal, mesolímbico y mesocortical, así como una pérdida de células dopaminérgicas en la sustancia <i>nigra</i> . ³⁰
	Disminución de la colinacetiltransferasa (ChAT) así como la pérdida de interneuronas colinérgicas en el estriado, núcleo caudado, putamen, núcleo accumbens, tálamo y la corteza frontal de pacientes con PSP. ^{31,32}
	Disminución en la expresión de receptores GABAérgicos asociados a la mutación R406W en el gen de <i>MAPT</i> , mutación ubicada en el exón ^{10,33}
	Disminución de receptores serotoninérgicos en la corteza cerebral. ³⁴
Factores genéticos	
Aspecto genético	Alteración asociada a PSP
Haplotipo MAPT H1 y algunos polimorfismos de nucleótido simple (PNS) de importancia	El primer estudio extenso de asociación de todo el genoma (GWAS) realizado para un grupo de pacientes con PSP, reveló la asociación de cuatro PNS asociados a los genes <i>MAPT</i> , <i>MOBP</i> , <i>STX6</i> y <i>EIF2AK3</i> , en los que el haplotipo MAPT H1 era de susceptibilidad más evidente para PSP. ³⁵
	GWAS ha detectado dos PNS dentro del gen <i>MOBP</i> (rs1768208) que están asociados con un mayor riesgo de PSP. ³⁶
	Los PNS (rs7571971) ubicados en una región no codificante en el intrón 2 del gen <i>EIF2AK3</i> se asocian a mayor riesgo de PSP. ³⁶
	El PNS rs1411478 se encuentra ubicado en el exón 7 del gen <i>STX6</i> y se ha asociado a menor expresión de la proteína STX6 en la sustancia blanca de los portadores de esta variante. ³⁶
	Dos PNS (rs73069071 y rs11568563) dentro del gen <i>SLCO1A2</i> están relacionados con incremento en el riesgo de PSP. ³⁷
	En GWAS con cohortes más grandes se ha encontrado la asociación de nuevos PNS, entre ellos el papel de rs564309 dentro del gen <i>TRIM11</i> como un modificador genético del fenotipo clínico en PSP. ²⁴
	Un PNS en el gen <i>LRKK2</i> (rs2242367) actúa como determinante de supervivencia en PSP, ya que su inhibición parece promover un fenotipo protector en la patología de PSP. ³⁸
Mutaciones genéticas en los genes MAPT y LRKK2	Se han reportado alrededor de 15 mutaciones dentro del gen <i>MAPT</i> asociadas a PSP, la mayoría se encuentran dentro o cerca del exón 10, con excepción de la mutación R5L en el exón 1, V363A en el exón 12 y R406W en el exón ^{13,6}
	En PSP también se han asociado a cinco diferentes mutaciones en genes <i>LRKK2</i> . ³⁹
Factores epigenéticos	
Aspecto epigenético	Alteración asociada a PSP
Metilaciones	Hipometilación en un CpG del gen <i>MAPT</i> en la corteza frontal de los pacientes afectados por PSP. ⁴⁰

(Continúa)

Tabla 2. Fisiopatología, factores genéticos y epigenéticos asociados a parálisis supranuclear progresiva (PSP) (continuación)

Factores epigenéticos	
Aspecto epigenético	Alteración asociada a PSP
	La hipermetilación del gen <i>DLX1</i> , el cual codifica a un factor de transcripción esencial para el desarrollo de las interneuronas, se asocia a mayor expresión de la proteína DLX1 en la sustancia gris de pacientes con PSP. ⁴¹
	La hipermetilación de <i>ARL17A</i> y la hipometilación de <i>ARL17B</i> se relacionan con una disminución en su expresión en los sujetos con el subhaplotipo H1c, considerado de alto riesgo para desarrollar PSP. ³⁶
	La hipermetilación en la novena posición de los mt-tRNA se ha reportado en el cerebelo de pacientes con PSP. La novena posición es esencial para el correcto plegamiento de los ARN de transferencia, su estabilidad y capacidad de decodificación. ⁴²
Factores geográficos ambientales	Posible vínculo entre el consumo de té de frutas y hierbas de la familia <i>Annonaceae</i> , que contienen un inhibidor del CM1, altamente relacionado con la patología de PSP. ²⁷
	92 pacientes fueron diagnosticados con PSP, todos relacionados con alta exposición a metales pesados debido a que residían cerca de un área de desechos industriales. ^{43,44}

La resonancia magnética y la tomografía axial computarizada muestran atrofia en mesencéfalo y puente (signo de colibrí, pingüino o Mickey Mouse), así como atrofia en lóbulos temporales anteriores, que varían según el fenotipo.⁴⁵⁻⁴⁷ Las imágenes por PET revelan metabolismo reducido de glucosa en diversas regiones cerebrales.² Trazadores como flortaucipir ¹⁸F muestran captación en áreas específicas en PSP, diferenciando entre fenotipos.^{48,49} La captación en EA es mayor debido a la afinidad diferencial por tau enriquecida de isoformas mezcladas de 3R y 4R en lugar de una selección predominante de 4R, o debido a una mejor unión a los filamentos helicoidales apareados presentes en la EA o a diferencias ultraestructurales.⁵⁰ Actualmente se estudian nuevos radiotrazadores como ¹⁸F-PMPBB3, ¹⁸F-PI-2620, ¹⁸F-MNI-958 y ¹⁸F-MNI-952 (incluidos en ClinicalTrials.gov con los números NCT04541836, NCT05187546, NCT03545789, NCT03080051).

No existen biomarcadores validados en fluidos para PSP, aunque se investigan posibles biomarcadores.³ La disminución de la proporción de tau del líquido cefalorraquídeo (formas de 33 kDa a 55 kDa) y la atrofia sagital media del mesencéfalo a la protuberancia se han sugerido como marcadores de diagnóstico de PSP y, según Borroni *et al.*,⁵¹ identifica eficazmente la PSP de forma temprana, con una sensibilidad de 94.2 % y una especificidad de 84.0 %. En general, la tau total como biomarcador de PSP tiene una especificidad de 60 a 80 % y una sensibilidad de 70 a 80 %, siendo la

detección de la isoforma de 4R la más específica para PSP.⁵² Además, se ha detectado un incremento en la fosforilación de p-tau181 en PSP.⁵³ Los neurofilamentos de cadena ligera no son específicos de PSP, pero pueden elevarse en relación con la progresión de la enfermedad;^{53,54} su sensibilidad para diferenciar entre enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos atípicos es de 82 % y la especificidad de 85 %, de acuerdo con el estudio de Márques *et al.*⁵⁵ La proteína ácida fibrilar glial muestra correlaciones más débiles entre los niveles de plasma y líquido cefalorraquídeo en comparación con otros biomarcadores; sin embargo, discrimina PSP entre otras tauopatías (no se cuenta con datos de especificidad y sensibilidad).⁵³

También se ha propuesto que la proteína tirosina fosfatasa 1B constituye un marcador potencial de PSP, con 86 % de especificidad.⁵⁶

Recientemente se propuso que el ARN no codificante en plasma puede ser un biomarcador potencial para PSP, con alta especificidad y sensibilidad: miR-19b-3p, miR-33a-5p, miR-130b-3p, miR-136-3p y miR-210-3p tienen especificidad de 64.71, 82.35, 68.75, 82.35 y 70.59 % y sensibilidad de 77.78, 77.78, 66.67, 73.33 y 66.67 %, respectivamente.⁵⁷

Los biomarcadores fluidos pueden ser una herramienta valiosa en el rompecabezas del diagnóstico de PSP, pero deben utilizarse junto con información clínica y estudios de imagen, ya que ningún biomarcador es definitivo para diagnosticar PSP.

Tratamientos, aprobaciones recientes y en etapa de ensayo clínico

Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la PSP; sin embargo, con medicamentos y terapias específicas se pueden controlar algunos síntomas.⁵⁸ A continuación, se enlistan los tratamientos para PSP y se menciona su eficacia y efectividad.

Terapias farmacológicas

- *Agentes dopaminérgicos*: generalmente se toleran bien, pero pueden tener efectos secundarios como náuseas, mareos y alucinaciones.⁵⁸
- *Inhibidores de la colinesterasa*: la rivastigmina y el donepezilo han demostrado cierta eficacia en los síntomas cognitivos, pero pueden causar efectos secundarios gastrointestinales.^{59,60}
- *Inyecciones de toxina botulínica*: generalmente son seguras para controlar la distonía y la espasticidad, con efectos secundarios localizados en los lugares de inyección.^{61,62}
- *Antidepresivos*: su seguridad y eficacia varían según el medicamento específico utilizado.⁶³
- *Medicamentos antipsicóticos*: se recomienda precaución debido al riesgo de empeorar los síntomas motores y posibles efectos secundarios.⁶⁴

Terapias no farmacológicas

- *Fisioterapia*: generalmente es segura y bien tolerada; se centra en mejorar la movilidad y reducir el riesgo de caídas.⁶⁵
- *Terapia del habla*: es segura y eficaz para abordar las dificultades de comunicación y deglución.⁶⁶
- *Terapia ocupacional*: generalmente es bien tolerada y beneficiosa para mantener la independencia en las actividades diarias.
- *Terapia cognitivo-conductual*: es segura y eficaz para controlar el estado de ánimo y los síntomas conductuales.⁶⁷

Las terapias de rehabilitación y complementarias no curan la PSP, pero ayudan a manejar los síntomas, mejorar la calidad de vida y mantener la independencia.

Terapias experimentales y en investigación

- *Terapias dirigidas a la proteína tau*: los perfiles de seguridad varían según el agente específico.

- *Modificadores de la resistencia a insulina*: la insulina intranasal ha demostrado seguridad y eficacia preliminares en el deterioro cognitivo de la enfermedad de Parkinson y la atrofia multisistémica.
- *Modificadores de la perfusión cerebral*: los datos de seguridad y eficacia pueden variar según la intervención específica.
- *Estimulación cerebelosa*: la seguridad y la eficacia pueden depender del individuo y de la técnica de estimulación específica.
- *Entrenamiento de la marcha asistido por robot*: generalmente es seguro y bien tolerado, con beneficios potenciales en alteraciones de la marcha.
- *Insulina intranasal*: los datos preliminares de seguridad y eficacia sugieren beneficios potenciales en el deterioro cognitivo.

Ensayos clínicos

La seguridad, tolerancia y eficacia de las terapias en investigación en ensayos clínicos se controlan de cerca.⁶⁸ En estos ensayos, el tratamiento se centra en las terapias emergentes modificadoras de la enfermedad, cuya finalidad es ralentizar la progresión de la enfermedad contrarrestando los mecanismos fisiopatológicos. En la Figura 1 se muestran varios ejemplos de estas terapias.

Modelos de estudio de la enfermedad

El modelo murino es el más utilizado para estudiar neurodegeneración, pero no recapitula en la proporción de tau humana 4R:3R, lo que dificulta disponer de una herramienta específica para estudiar una tauopatía 4R como PSP. La mayoría de los modelos reportados para estudiar esta patología son ratones transgénicos que sobreexpresan tau silvestre de humano o con alguna mutación asociada. La Figura 2 muestra algunos ejemplos de los modelos de estudio para PSP.^{27,33,43,69-72}

Otros modelos con los que se estudian las enfermedades neurodegenerativas son los celulares. Desafortunadamente, pocos trabajos reportan su uso en PSP. En la Figura 2 se muestran algunos ejemplos, incluido el uso de células pluripotentes inducidas, modelo que utiliza la reprogramación de células somáticas obtenidas de pacientes con la enfermedad y que pueden diferenciarse en células progenitoras del sistema nervioso central que dan lugar a células gliales y

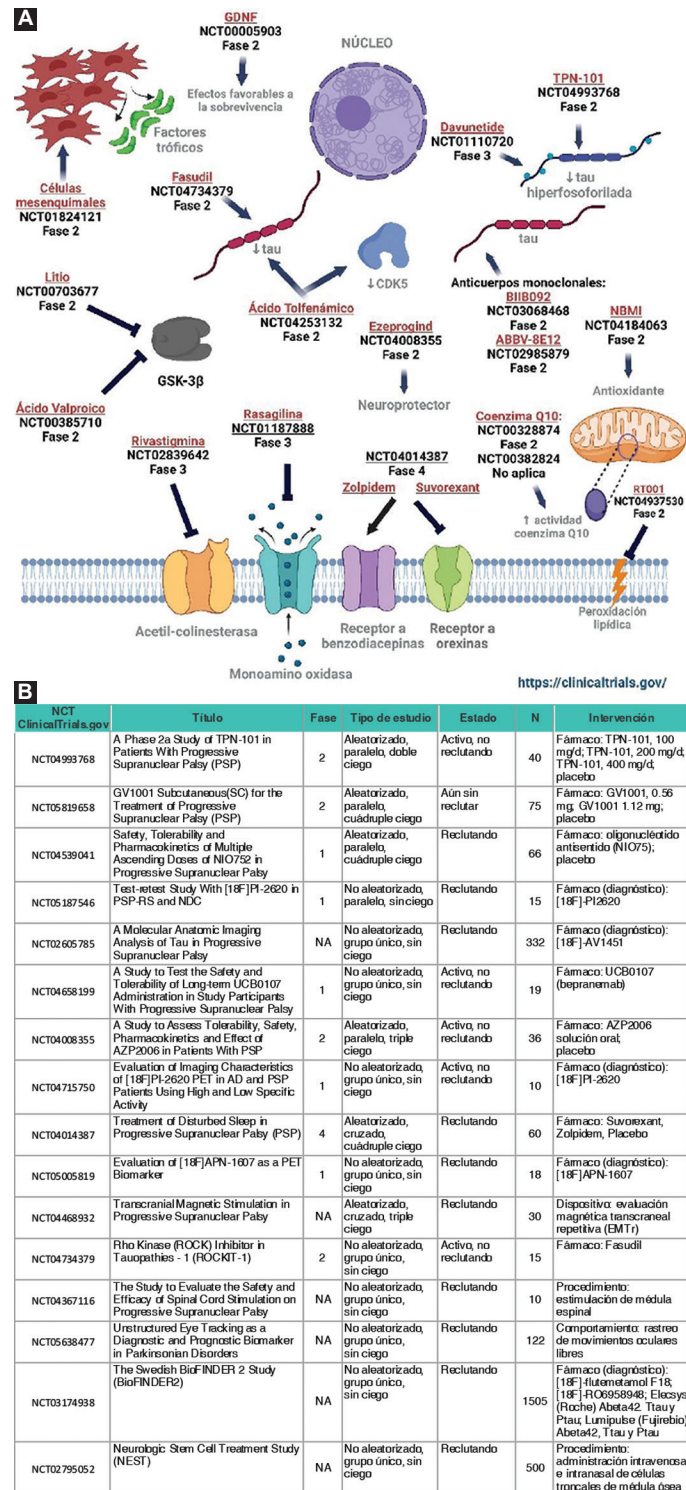


Figura 1. Terapias modificadoras de parálisis supranuclear progresiva (PSP) y sus principales dianas terapéuticas. **A:** esquematización de los compuestos probados en diferentes ensayos clínicos y sus dianas terapéuticas, por ejemplo, el ácido valproico se ha utilizado en ensayos aleatorizados controlados con placebo para observar su capacidad de inhibir a la glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3b), fosforilador principal para múltiples sitios en tau; davenutide, un estabilizador de microtúbulos ha mostrado efectos prometedores en la mejora del agravamiento de las alteraciones de tau en modelos animales, pero no mostró beneficios en ensayos aleatorizados controlados con placebo en humanos. Un fármaco dirigido a la disfunción del CM1, la coenzima Q10, ha mostrado resultados contradictorios en ensayos aleatorizados controlados con placebo. Otros blancos terapéuticos considerados para tratar PSP son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra tau o los factores tróficos liberados por células mesenquimales trasplantadas en pacientes. Datos obtenidos de <https://clinicaltrials.gov/>. Imagen creada en biorender.com. **B:** estudios de intervención clínicos en desarrollo. La tabla muestra tanto fármacos como intervenciones y compuestos para el diagnóstico de PSP, así como el estado y la fase en la que se encuentran. Datos obtenidos de https://clinicaltrials.gov

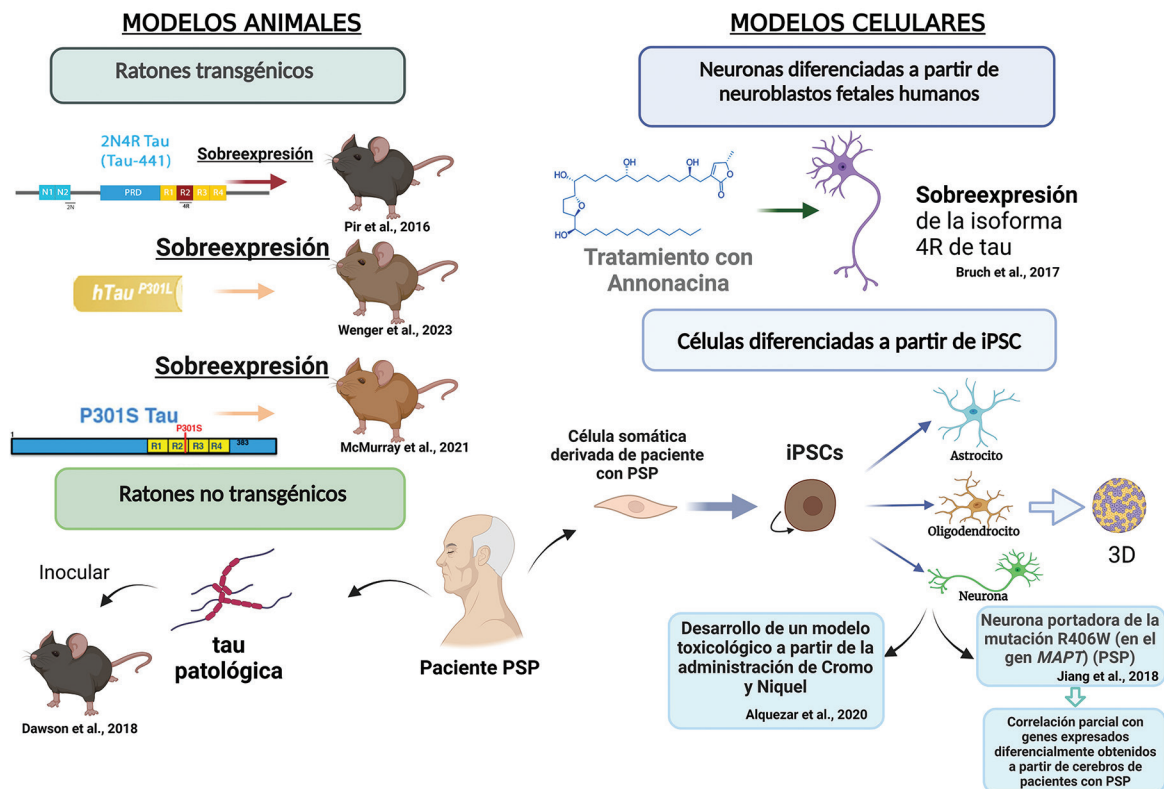


Figura 2. Modelos de estudio de PSP. Modelar PSP ha sido una tarea complicada ya que es una enfermedad que solo se presenta en humanos, por lo que los modelos celulares originados a partir de células periféricas de pacientes tienen una enorme relevancia para el estudio de este padecimiento. Imagen creada en biorender.com adaptada de Debnath M et al.,²⁶ Maloteaux JM et al.,³⁴ Caparros-Lefebvre D et al.,⁴⁴ Liepelt I et al.,⁵⁹ Litvan I et al.,⁶⁰ Polo KB et al.⁶¹ y Simpson DM et al.⁶²

neuronales, las cuales pueden ser usadas para modelar enfermedades neurodegenerativas como PSP.

PSP en México

En 2012, Rodríguez-Violante et al.⁷³ determinaron la prevalencia de parkinsonismos atípicos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en la ciudad de México. Los resultados permitieron identificar a 10 pacientes con diagnóstico de PSP (1.5 %, respecto a todos los parkinsonismos estudiados). El estudio tiene varias limitaciones, entre las que destacan la falta de diagnóstico histopatológico definitivo y un sesgo de selección por tratarse de un centro de referencia, como consecuencia no es posible generalizar los resultados a población abierta, a pesar de ello, la frecuencia de parkinsonismos atípicos reportados en este artículo es consistente con la de otras investigaciones.⁷⁴

En cuanto al tema de diagnóstico, en 2015 un reporte mostró que la medición de la fracción de anisotropía en el núcleo caudado, un biomarcador determinado por resonancia, permitió diferenciar entre un

grupo de pacientes con PSP y un grupo de controles sanos; sin embargo, no fue capaz de diferenciar entre distintos parkinsonismos atípicos, como PSP y enfermedad de Parkinson temprana.⁷⁵ Finalmente, el trabajo de tesis de Rodríguez Leyva en 2016 demostró la presencia de proteína tau hiperfosforilada en la piel de pacientes con EA o PSP, lo que permite proponerla como un posible biomarcador en dicho tejido.⁷⁶ Un estudio realizado en 2015 en el que se evaluó la calidad de vida del pacientes con diagnóstico de PSP y la carga del cuidador mostró que la calidad de vida es menor en pacientes con PSP en comparación con sujetos con enfermedad de Parkinson en estadios de afectación motora grave.⁷⁷ Adicionalmente, el grupo del doctor José Luna Muñoz⁵² evaluó y comparó el procesamiento de tau patológica en PSP y EA mediante técnicas de inmunocitoquímica y microscopía confocal. Sus hallazgos demostraron que la tau fosforilada fue tan abundante en PSP como en EA. El desarrollo de marañas neurofibrilares extracelulares en PSP, tanto de células gliales como de los cuerpos neuronales, sugiere la presencia de especies

de tau truncada diferentes de las observadas en la EA, lo cual puede ser una herramienta útil para el diagnóstico diferencial.

Discusión

La PSP es un trastorno neurodegenerativo poco común que afecta el movimiento, el equilibrio y la cognición. Se caracteriza por la degeneración del tallo encefálico, ganglios basales, corteza cerebral y cerebelo. Si bien se presenta con mayor frecuencia en mayores de 60 años, también puede afectar a individuos de 40 años.³ Los desafíos de su diagnóstico son:

- *Síntomas tempranos*: pueden ser vagos y sutiles, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Estos pueden incluir rigidez muscular, lentitud de movimientos, problemas de equilibrio y caídas frecuentes.
- *Superposición con otras enfermedades*: la PSP puede compartir síntomas con otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy, lo que puede confundir el diagnóstico.
- *Falta de biomarcadores específicos*: no existen biomarcadores específicos para la PSP,⁵¹ lo que limita la confirmación del diagnóstico mediante pruebas de laboratorio.

Adicionalmente, los desafíos en el tratamiento de PSP son los siguientes:

- *Enfermedad progresiva*: la PSP es progresiva y sin cura conocida. Los tratamientos actuales se enfocan en el manejo de los síntomas y mejorar la calidad de vida.
- *Opciones terapéuticas limitadas*: los medicamentos disponibles para la PSP tienen una eficacia limitada y pueden causar efectos secundarios.
- *Cuidados paliativos*: la PSP es una enfermedad terminal, por lo que los cuidados paliativos son esenciales para brindar apoyo y comodidad a los pacientes y sus familias.⁶⁷

En México, el diagnóstico y tratamiento de la PSP presenta desafíos particulares.^{74,75}

- *Acceso limitado a especialistas*: la escasez de neurólogos especializados en trastornos del movimiento puede dificultar el acceso al diagnóstico y tratamiento adecuados.
- *Barreras económicas*: el alto costo de las pruebas diagnósticas, los medicamentos y la atención médica especializada puede ser una barrera

significativa para el acceso al tratamiento por parte de los pacientes mexicanos.

- *Falta de investigación*: existe una necesidad urgente de más investigación sobre la PSP en México, incluyendo estudios sobre la prevalencia, factores de riesgo, mejores estrategias terapéuticas y estudios sobre sus bases biológicas y moleculares.^{52,76}

La investigación sobre la PSP está en curso y se están explorando vías prometedoras:

- *Búsqueda de biomarcadores*: el desarrollo de biomarcadores específicos para la PSP podría facilitar el diagnóstico temprano y preciso.
- *Desarrollo de nuevos medicamentos*: se están investigando nuevos medicamentos que podrían modificar la progresión de la enfermedad o, incluso, revertir parcialmente el daño cerebral y se están explorando enfoques terapéuticos innovadores para la PSP.

Conclusiones

La PSP presenta desafíos importantes para el diagnóstico y el tratamiento, tanto a nivel global como en México. Sin embargo, la investigación en curso ofrece esperanza para el desarrollo de mejores herramientas de diagnóstico, terapias más efectivas y, en última instancia, una cura para esta enfermedad devastadora. En México, existen datos de su prevalencia y aunque los resultados obtenidos no fueron de población abierta, indican que este síndrome está presente en población mexicana e, incluso, se demostró una menor calidad de vida de los pacientes y cuidadores. El estudio de Rodríguez Violante⁷³ fue un buen comienzo en cuanto al diagnóstico de PSP en México; sin embargo, no fue realizado en población abierta, por lo que se requiere validarlo en otras poblaciones y generar modelos de estudio a partir de células periféricas de pacientes mexicanos para una mejor comprensión de los mecanismos patológicos que subyacen a esta neurodegeneración.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en especial al Departamento de Fisiología, por el apoyo para la realización de la presente investigación; así como a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM por las becas

posdoctorales otorgadas a dos de los autores; y al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), por los apoyos recibidos, que se describen en la sección de Financiamiento. Agradecemos a la maestra en ciencias Mireya Velázquez Paniagua del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM, por la asistencia técnica en la realización de esta revisión.

Financiamiento

Los autores declaran haber recibido los siguientes financiamientos: CONACYT, “Ciencia Básica y/o Ciencia de Frontera Modalidad: Paradigmas y Controversias de la Ciencia 2022” No. 319578; las becas posdoctorales, Programa de Becas Posdoctorales en la Universidad Nacional Autónoma de México, otorgadas a Laura Gómez Virgilio (convocatoria 2022-2024) y Juan Ramón Padilla Mendoza (convocatoria 2023-2024); la beca de posdoctorado CONAHCYT “Estancias Posdoctorales por México, Modalidades de Continuidad”, otorgada a María del Carmen Silva Lucero (2022-2024); la Beca Nacional de Posgrado CONAHCYT para Estudios de Doctorado, otorgada a Daniela Elizabeth Gómez Ramírez y la Beca de Estudios de Maestría CONAHCY, de Josué Jared Rafael Rivera Osorio.

Conflicto de intereses

Ninguno

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Hoglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):552-563. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30157-6
- Stamellou M, Respondek G, Giagkou N, Whitwell JL, Kovacs GG, Hoglinger GU. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(10):601-620. DOI: 10.1038/s41582-021-00541-5
- Hoglinger GU, Respondek G, Stamellou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-864. DOI: 10.1002/mds.26987
- Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron.* 1989;3(4):519-526. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90210-9
- Golbe LI. The tau of PSP: a long road to treatment. *Mov Disord.* 2014;29(4):431-434. DOI: 10.1002/mds.25855
- Wen Y, Zhou Y, Jiao B, Shen L. Genetics of progressive supranuclear palsy: a review. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):93-105. DOI: 10.3233/jpd-202302
- Parthimos TP, Schulpis KH. The progressive supranuclear palsy: past and present aspects. *Clin Gerontol.* 2020;43(2):155-180. DOI: 10.1080/07317115.2019.1694115
- Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Progressive supranuclear palsy: phenotypic sex differences in a clinical cohort. *Mov Disord.* 2006;21(5):689-692. DOI: 10.1002/mds.20769
- Kosik KS, Orecchio LD, Bakalis S, Neve RL. Developmentally regulated expression of specific tau sequences. *Neuron.* 1989;2(4):1389-1397. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90077-9
- Flemming KD, Mayo C. Mayo Clinic neurology board review. Segunda edición. Nueva York, Estados Unidos: Oxford University Press; 2021.
- Brown JA, Seeley WW. Progressive supranuclear palsy and related parkinsonian disorders. En: Lehner T, Miller BL, State MW. *Genomics, circuits, and pathways in clinical neuropsychiatry.* Academic Press; 2016. p. 283-300.
- Williams DR, Lees AJ, Wherrett JR, Steele JC, Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2009;72(2):199-200. DOI: 10.1212/01.wnl.0000344240.27414.6d
- Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Respondek G, Lee EB, et al. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 2020;140(2):99-119. DOI: 10.1007/s00401-020-02158-2
- Armstrong MJ. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(3):12. DOI: 10.1007/s11910-018-0819-5
- Ishizawa K, Dickson DW. Microglial activation parallels system degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(6):647-657. DOI: 10.1093/jnen/60.6.647
- Fernandez-Botran R, Ahmed Z, Crespo FA, Gatenbee C, Gonzalez J, Dickson DW, et al. Cytokine expression and microglial activation in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(9):683-638. DOI: 10.1016/j.parkrel.2011.06.007
- Malpetti M, Passamonti L, Jones PS, Street D, Rittman T, Fryer TD, et al. Neuroinflammation predicts disease progression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):769-775. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325549
- Alster P, Madetko N, Kozirowski D, Friedman A. Microglial activation and inflammation as a factor in the pathogenesis of progressive supranuclear palsy (PSP). *Front Neurosci.* 2020;14:893. DOI: 10.3389/fnins.2020.00893
- Josephs KA. Current understanding of neurodegenerative diseases associated with the protein tau. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(8):1291-1303. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.04.016
- Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2017;133(5):665-704. DOI: 10.1007/s00401-017-1707-9
- Avila J, Jiménez JS, Sayas CL, Bolós M, Zabala JC, Rivas G, et al. Tau structures. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:262. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00262
- Long L, Cai XD, Wei XB, Liao JC, Xu YQ, Gao HM, et al. Progressive supranuclear palsy: what do we know about it? *Curr Med Chem.* 2015;22(10):1182-1193. DOI: 10.2174/0929867322666150302170552
- Bukhatwa S, Zeng BY, Rose S, Jenner P. A comparison of changes in proteasomal subunit expression in the substantia nigra in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain Res.* 2010;1326:174-183. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.02.045
- Jabbari E, Woodside J, Tan MMX, Shuai M, Pittman A, Ferrari R, et al. Variation at the TRIM11 locus modifies progressive supranuclear palsy phenotype. *Ann Neurol.* 2018;84(4):485-496. DOI: 10.1002/ana.25308
- Park G, Xu K, Chea L, Kim K, Safarta L, Song KH, et al. Neurodegeneration risk factor, EIF2AK3 (PERK), influences tau protein aggregation. *J Biol Chem.* 2023;299(2):102821. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102821

26. Nijholt DA, van Haastert ES, Rozemuller AJ, Scheper W, Hoozemans JJ. The unfolded protein response is associated with early tau pathology in the hippocampus of tauopathies. *J Pathol*. 2012;226(5):693-702. DOI: 10.1002/path.3969
27. Bruch J, Xu H, Rosler TW, De Andrade A, Kuhn PH, Lichtenthaler SF, et al. PERK activation mitigates tau pathology in vitro and in vivo. *EMBO Mol Med*. 2017;9(3):371-384. DOI: 10.15252/emmm.201606664
28. Debnath M, Dey S, Sreenivas N, Pal PK, Yadav R. Genetic and Epigenetic constructs of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurosci*. 2022;29(2-3):177-188. DOI: 10.1177/09727531221089396
29. Seniaray N, Verma R, Ranjan R, Belho E, Mahajan H. (18)F-FDG PET/CT and 99mTc-TRODAT scan findings in the variants of progressive supranuclear palsy and correlation with clinical findings. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(5):880-889. DOI: 10.4103/aian.aian_642_21
30. Ruberg M, Javoy-Agid F, Hirsch E, Scatton B, R LH, Hauw JJ, et al. Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1985;18(5):523-529. DOI: 10.1002/ana.410180503
31. Warren NM, Piggott MA, Perry EK, Burn DJ. Cholinergic systems in progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2005;128(Pt 2):239-249. DOI: 10.1093/brain/awh391
32. Kasashima S, Oda Y. Cholinergic neuronal loss in the basal forebrain and mesopontine tegmentum of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol*. 2003;105(2):117-124. DOI: 10.1007/s00401-002-0621-x
33. Jiang S, Wen N, Li Z, Dube U, Del Aguila J, Budde J, et al. Integrative system biology analyses of CRISPR-edited iPSC-derived neurons and human brains reveal deficiencies of presynaptic signaling in FTL and PSP. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):265. DOI: 10.1038/s41398-018-0319-z
34. Maloteaux JM, Laterre EC, Laduron PM, Javoy-Agid F, Agid Y. Decrease of serotonin-52 receptors in temporal cortex of patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 1988;3(3):255-262. DOI: 10.1002/mds.870030310
35. Wang H, Chang TS, Dombroski BA, Cheng PL, Patil V, Valiente-Banuet L, et al. Whole-genome sequencing analysis reveals new susceptibility loci and structural variants associated with progressive supranuclear palsy. *medRxiv [Preprint]*. 2024;2023.12.28.23300612. DOI: 10.1101/2023.12.28.23300612
36. Allen M, Burgess JD, Ballard T, Serie D, Wang X, Younkin CS, et al. Gene expression, methylation and neuropathology correlations at progressive supranuclear palsy risk loci. *Acta Neuropathol*. 2016;132(2):197-211. DOI: 10.1007/s00401-016-1576-7
37. Sánchez-Contreras MY, Kouri N, Cook CN, Serie DJ, Heckman MG, Finch NA, et al. Replication of progressive supranuclear palsy genome-wide association study identifies SLC1A2 and DUSP10 as new susceptibility loci. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):37. DOI: 10.1186/s13024-018-0267-3
38. Jabbari E, Koga S, Valentino RR, Reynolds RH, Ferrari R, Tan MMX, et al. Genetic determinants of survival in progressive supranuclear palsy: a genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2021;20(2):107-116. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30394-X
39. Sánchez-Contreras M, Heckman MG, Tacik P, Diehl N, Brown PH, Soto-Ortolaza AI, et al. Study of LRRK2 variation in tauopathy: progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2017;32(1):115-123. DOI: 10.1002/mds.26815
40. Huin V, Deramecourt V, Caparros-Lefebvre D, Maurage CA, Duyckaerts C, Kovari E, et al. The MAPT gene is differentially methylated in the progressive supranuclear palsy brain. *Mov Disord*. 2016;31(12):1883-1890. DOI: 10.1002/mds.26820
41. Weber A, Schwarz SC, Tost J, Trumbach D, Winter P, Busato F, et al. Epigenome-wide DNA methylation profiling in progressive supranuclear palsy reveals major changes at DLX1. *Nat Commun*. 2018;9(1):2929. DOI: 10.1038/s41467-018-05325-y
42. Silzer TK, Pathak GA, Phillips NR. Mitochondrial tRNA methylation in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *BMC Med Genomics*. 2020;13(1):71. DOI: 10.1186/s12920-020-0727-9
43. Alquezar C, Felix JB, McCandlish E, Buckley BT, Caparros-Lefebvre D, Karch CM, et al. Heavy metals contaminating the environment of a progressive supranuclear palsy cluster induce tau accumulation and cell death in cultured neurons. *Sci Rep*. 2020;10(1):569. DOI: 10.1038/s41598-019-56930-w
44. Caparros-Lefebvre D, Golbe LI, Deramecourt V, Maurage CA, Huin V, Buee-Scherrer V, et al. A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in Northern France. *Neurology*. 2015;85(15):1293-1300. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001997
45. Rowe JB, Holland N, Rittman T. Progressive supranuclear palsy: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2021;21(5):376-383. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002794
46. Louis ED, Louis ED, Mayer SA, Noble JM, Lippincott W, Wilkins. *Merriam's neurology*. Décima cuarta edición. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022.
47. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2012;27(14):1754-1762. DOI: 10.1002/mds.24968
48. Schonhaut DR, McMillan CT, Spina S, Dickerson BC, Siderowf A, Devous MD, et al. (18) F-flortaucipir tau positron emission tomography distinguishes established progressive supranuclear palsy from controls and Parkinson disease: a multicenter study. *Ann Neurol*. 2017;82(4):622-634. DOI: 10.1002/ana.25060
49. Whitwell JL, Tosakulwong N, Botha H, Ali F, Clark HM, Duffy JR, et al. Brain volume and flortaucipir analysis of progressive supranuclear palsy clinical variants. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102152. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102152
50. Josephs KA, Tosakulwong N, Weigand SD, Buciu M, Lowe VJ, Dickson DW, et al. Relationship between (18)F-flortaucipir uptake and histologic lesion types in 4-repeat tauopathies. *J Nucl Med*. 2022;63(6):931-935. DOI: 10.2967/jnumed.121.262685
51. Borroni B, Malinverno M, Gardoni F, Alberici A, Parnetti L, Premi E, et al. Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2008;71(22):1796-1803. DOI: 10.1212/01.wnl.0000335941.68602.39
52. Martínez-Maldonado A, Ontiveros-Torres MA, Harrington CR, Montiel-Sosa JF, Prandiz RG, Bocanegra-López P, et al. Molecular processing of tau protein in progressive supranuclear palsy: neuronal and glial degeneration. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(4):1517-1531. DOI: 10.3233/JAD-201139
53. Baiardi S, Quadalti C, Mammata A, Dellavalle S, Zenesini C, Sambati L, et al. Diagnostic value of plasma p-tau181, NfL, and GFAP in a clinical setting cohort of prevalent neurodegenerative dementias. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):153. DOI: 10.1186/s13195-022-01093-6
54. Jabbari E, Zetterberg H, Morris HR. Tracking and predicting disease progression in progressive supranuclear palsy: CSF and blood biomarkers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(10):883-888. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315857
55. Marques TM, van Rumund A, Oeckl P, Kuiperij HB, Esselink RAJ, Bloem BR, et al. Serum NFL discriminates Parkinson disease from atypical parkinsonisms. *Neurology*. 2019;92(13):e1479-e1486. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007179
56. Santiago JA, Potashkin JA. A network approach to diagnostic biomarkers in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2014;29(4):550-555. DOI: 10.1002/mds.25761
57. Ramaswamy P, Christopher R, Kumar Pal P, Debnath M, Yadav R. Plasma microRNAs as a potential biomarker for identification of progressive supranuclear palsy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5). DOI: 10.3390/diagnostics12051204
58. Dunning EE, Decourt B, Zawia NH, Shill HA, Sabbagh MN. Pharmacotherapies for the treatment of progressive supranuclear palsy: a narrative review. *Neurol Ther*. 2024;13: 975-1013. DOI: 10.1007/s40120-024-00614-9
59. Liepelt I, Gaenslen A, Godau J, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):70-74. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.04.1231
60. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2001;57(3):467-473. DOI: 10.1212/wnl.57.3.467
61. Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin-A improves the rigidity of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1994;35(2):237-239. DOI: 10.1002/ana.410350218
62. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1699-1706. DOI: 10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95
63. Oyeka M, Ibilah T, Israel J, Gavito-Higuera J, Salazar R. Progressive supranuclear palsy: improvement in cognitive-behavioral disturbances and motor-function disabilities following treatment with antidepressants and cholinesterase inhibitors. *Cureus*. 2021;13(6):e15641. DOI: 10.7759/cureus.15641
64. Kita A, Tsuji T, Koh J, Takahashi S, Yamamoto M, Sakamoto Y, et al. Probable progressive supranuclear palsy in a patient with chronic schizophrenia: a case report. *Exp Ther Med*. 2022;24(1):484. DOI: 10.3892/etm.2022.11411
65. Mateus M, Castro Caldas A. Physiotherapy case reports on three people with progressive supranuclear palsy. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1294293. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1294293
66. Peterson KA, Patterson K, Rowe JB. Language impairment in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *J Neurol*. 2021;268(3):796-809. DOI: 10.1007/s00415-019-09463-1
67. Tilley E, McLoughlin J, Koblar SA, Doeltgen SH, Stern C, White S, et al. Effectiveness of allied health therapy in the symptomatic management of progressive supranuclear palsy: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2016;14(6):148-195. DOI: 10.1112/JBIS-RIIR-2016-2002352
68. Khanna MR, Kovalevich J, Lee VM, Trojanowski JQ, Brunden KR. Therapeutic strategies for the treatment of tauopathies: hopes and challenges. *Alzheimers Dement*. 2016;12(10):1051-1065. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.06.006

69. Pir GJ, Choudhary B, Mandelkow E, Mandelkow EM. Tau mutant A152T, a risk factor for FTD/PSP, induces neuronal dysfunction and reduced lifespan independently of aggregation in a *C. Elegans* Tauopathy Model. *Mol Neurodegener.* 2016;11:33. DOI: 10.1186/s13024-016-0096-1
70. Wenger K, Viode A, Schlaffner CN, van Zalm P, Cheng L, Dellovade T, et al. Common mouse models of tauopathy reflect early but not late human disease. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):10. DOI: 10.1186/s13024-023-00601-y
71. McMurray L, Macdonald JA, Ramakrishnan NK, Zhao Y, Williamson DW, Tietz O, et al. Synthesis and assessment of novel probes for imaging tau pathology in transgenic mouse and rat models. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(11):1885-1893. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00790
72. Dawson TM, Golde TE, Lagier-Tourenne C. Animal models of neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1370-1379. DOI: 10.1038/s41593-018-0236-8
73. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Berlanga-Flores C, Ruiz-Chow A. Prevalence and determinants of depression in Mexican patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(10):1293-1296. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.03.035
74. Mayela R-V, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H, Martínez-Ramírez D, Martínez-Bernal F, Corona T. Prevalencia de parkinsonismos atípicos en la clínica de trastornos del movimiento de un hospital de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neuroci.* 2012;13(6):296-300. Disponible en: <https://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2013/06/Nm126-02.pdf>
75. Santana-López JM, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Utilidad de dos biomarcadores de RM medidos mediante tensor de difusión para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson temprana y parkinsonismos atípicos. *Arch Neurocienc.* 2015;20(2):116-121. Disponible en: <https://neurociencias.valoragregado.org/index.php/ADN/issue/view/10>
76. Rodríguez-Leyva I. Expresión de proteína tau y a-sinucleína en la piel de pacientes con enfermedad de alzheimer, enfermedad de parkinson y parálisis supranuclear progresiva. Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, 2016. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/6011>
77. León-Manríquez E V-OS, Morales-Briceño H, Calderón-Fajardo H, Llorens-Arenas R, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Comparación de la calidad de vida en pacientes con parálisis supranuclear progresiva y enfermedad de Parkinson y su repercusión en el cuidador. *Arch Neurocienc.* 2015;20(2):99-103. Disponible en: <https://archivosdeneurociencias.org/index.php/ADN/article/view/78/394>