



Recibido: 12 de Octubre 2025 / Aceptado: 12 de diciembre 2025 / Publicado: 21 de Abril 2026

Área: Medicina

CAPÍTULO 9

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS ASOCIADAS A INFECCIONES.

Crespo J, Pinos K, Coronel E.
DOI: 10.55204/pmea.128.c195

Juan Sebastián Crespo Domínguez 0000-0003-1277-8437 
juan.crespo@ucacue.edu.ec

Kerly Monserrath Pinos Larrea 0000-0003-3085-937X 
kerlypinosl@gmail.com

Esteban Leonardo Coronel Coello 0000-0003-2859-2688 
teban3010999@gmail.com

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar,
Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

RESUMEN:

Las infecciones del sistema nervioso central y periférico se han vinculado estrechamente con la génesis de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple. Estas patologías comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con la neuroinflamación crónica y el daño neuronal progresivo, mediados por diversos agentes infecciosos, especialmente virus neurotrópicos. El estudio tuvo como objetivo analizar la relación entre infecciones neurológicas y enfermedades neurodegenerativas, identificando los principales microorganismos implicados y los mecanismos moleculares que intervienen en la degeneración neuronal, relacionados con Parkinson, Alzheimer y Esclerosis lateral o múltiple. Se realizó una revisión cualitativa, retrospectiva y transversal de literatura científica publicada entre 2020 y 2025, en inglés y español. La búsqueda se efectuó en bases de datos como Scielo, Scopus y PubMed, seleccionando 10 artículos de alta y media calidad según criterios de inclusión y escalas de evidencia validadas. Los resultados confirman la participación de infecciones virales, particularmente del virus del herpes simple tipo 1 y 2, el virus Epstein-Barr, el citomegalovirus y el SARS-CoV-2, en la activación de mecanismos inflamatorios persistentes, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y alteraciones en la autofagia

neuronal. Estos procesos conducen a neuroinflamación crónica y pérdida de función cognitiva y motora. Además, factores genéticos, como el alelo APOE $\epsilon 4$, potencian la susceptibilidad a la neurodegeneración inducida por agentes infecciosos. Se destaca la necesidad de investigaciones longitudinales que profundicen en la relación causal y promuevan estrategias terapéuticas antivirales y neuroprotectoras para mitigar el avance de estas enfermedades.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas, infecciones neurológicas, neuroinflamación.

ABSTRACT:

Infections of the central and peripheral nervous systems have been closely linked to the onset of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and multiple sclerosis. These pathologies share pathophysiological mechanisms related to chronic neuroinflammation and progressive neuronal damage, mediated by various infectious agents, especially neurotropic viruses. The study aimed to analyze the relationship between neurological infections and neurodegenerative diseases, identifying the main microorganisms involved and the molecular mechanisms involved in neuronal degeneration related to Parkinson's, Alzheimer's, and lateral or multiple sclerosis. A qualitative, retrospective, and cross-sectional review of scientific literature published between 2020 and 2025 in English and Spanish was conducted. The search was carried out in databases such as Scielo, Scopus, and PubMed, selecting 10 articles of high and medium quality according to inclusion criteria and validated evidence scales. The results confirm the involvement of viral infections, particularly herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and SARS-CoV-2, in the activation of persistent inflammatory mechanisms, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and alterations in neuronal autophagy. These processes lead to chronic neuroinflammation and loss of cognitive and motor function. In addition, genetic factors, such as the APOE $\epsilon 4$ allele, increase susceptibility to neurodegeneration induced by infectious agents. There is a clear need for longitudinal research to investigate the causal relationship in greater depth and promote antiviral and neuroprotective therapeutic strategies to mitigate the progression of these diseases.

Keywords: neurodegenerative diseases, neurological infections, neuroinflammation.

INTRODUCCIÓN

El cerebro humano, un órgano tan importante en nuestro cuerpo, es complejo y vulnerable a factores externos, los microorganismos patógenos han afectado este órgano mostrando actualmente una fuerte conexión entre enfermedades neurodegenerativas destacando entre ellas la Esclerosis Lateral Amiotrófica, Esclerosis Múltiple, enfermedad de Pákinson y el Alzhéimer.

La importancia del desarrollo de este tema en auge, radica en que las infecciones neurológicas se deben diagnosticar de manera precoz y brindar el tratamiento adecuado, evitando complicaciones y protegiendo la integridad neuronal a largo plazo, preservando las funciones cognitivas y motoras; existe evidencia científica que revela su relación con enfermedades neurodegenerativas, debido a neuroinflamación crónica acumulando proteínas anormales o tóxicas, conllevando a mayor riesgo de deterioro cognitivo, más aún cuando permanecen de manera latente en el sistema nervioso.

El objetivo de este escrito es conocer el mecanismo neurodegenerativo, los microorganismos más frecuentes asociados a las principales enfermedades neurodegenerativas como lo son párkinson, esclerosis lateral amiotrófica o múltiple y el mecanismo neurodegenerativo

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio es de tipo cualitativo retrospectivo transversal con un análisis descriptivo sobre las enfermedades neurodegenerativas asociadas a infecciones, cuya técnica fue la recolección de datos fue una revisión de publicaciones de artículos científicos a partir de 2020, en inglés y español, se utilizó bases de datos como Scielo, Scopus y PubMed. Reflejando los resultados en tablas, validando previamente la calidad de la evidencia con escalas certificadas. Respondiendo a los objetivos planteados.

Se recolectaron en total 32 artículos de los cuales aplicando criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 10 artículos, aceptados y aprobados por los autores, incluidos en la introducción, resultados y discusión.

RESULTADOS

Mecanismos neurodegenerativos

Los mecanismos pueden ser directos o indirectos; de manera directa, existen microorganismos como la poliomielitis o la rabia que invaden las neuronas, mientras que de manera indirecta las infecciones desencadenan procesos autoinmunes, llevando a la inflamación incluso de manera crónica, afectando la replicación de proteínas sintetizadas en el proceso infeccioso como las que se han evidenciado en el párkinson o el alzhéimer, vinculada con el virus del herpes simple tipo 1, ya se altera la autofagia de proteínas mal sintetizadas que se acumulan. Otros mecanismos que podemos mencionar son la disfunción mitocondrial relacionada con el virus del herpes simple, virus de inmunodeficiencia humana o zika, producen estrés oxidativo, daño del ADN llevando a deterioro cognitivo a largo plazo (1).

La barrera hematoencefálica es el protector del cerebro, es la encargada de regular el paso de sustancias entre la sangre y el cerebro, siendo su principal función la protección de microorganismos y sustancias tóxicas, si existe evidencia de daño en ella, se produce un proceso inflamatorio que lleva a problemas cognitivos. La infección desarrolla diferentes mecanismos que terminan todos en neuroinflamación crónica, incluyen liberación de proteínas tóxicas, alteración de uniones del tejido neuronal o muerte neuronal directa (1).

Especificados los mecanismos neurodegenerativos, procederemos a presentar en la Tabla 1 los resultados de los estudios incluidos en este trabajo, respondiendo a los objetivos planteados.

Tabla 1.

Caracterización de los artículos incluidos en la revisión

Título del artículo	Nombre del autor	Año de publicación	Resultados	Calidad de evidencia
Contribution of CNS and extra-CNS infections to neurodegeneration	Pinja Kettunen, Jari Koistinaho, G Taisia Rolova	2024	Los principales microorganismos relacionados con enfermedades neurodegenerativas son: virus de la rabia, virus del Zika, virus del herpes; levaduras como Cándida, Mycorales, Cryptococcus; protozario como el Toxoplasma gondii; y bacterias como Streptococcus pneumoniae,	Alta

			Staphylococcus aureus y Micoplasma. Se ha identificado como principal microorganismo relacionado a los virus, representando el herpes simple tipo 1 en América Latina y el Caribe un 88% de prevalencia, en Norte América un 92%; el herpes simple tipo 2 representa en América Latina y el Caribe un 29%, el herpes zóster un 98% de prevalencia con enfermedades neurodegenerativas; Epstein Barr en un 88% en Estado Unidos, el citomegalovirus en un 58% en América Latina, en América del Norte un 24-48%. Añade el Toxoplasma gondii con una prevalencia de 45% de relación, y em Estados Unidos con un <10%.	
Mechanistic insights into the role of herpes simplex virus 1 in Alzheimer's disease	Shu Feng, Yongzhen Liu, Yu Zhou, Zhenfeng Shu, Zhuxi Cheng, Charles Brenner, Pinghui Feng	2023	La respuesta inmune en la infección neurológica que desencadenó enfermedad de Alzhéimer consiste en aumento de citocinas proinflamatorias a nivel de la microglía de cerebros con Alzhéimer, desencadenando incremento del nivel de TLR2 y 4, desencadenando neuroinflamación crónica. Existe caminos conductuales y cognitivos, patología amiloide y acumulación de placas.	Media
Parkinson's Disease and SARS-CoV-2 Infection: Particularities of Molecular and Cellular Mechanisms Regarding Pathogenesis and Treatment	Aurelian Anghelescu, Gelu Onose, Cristina Popescu, Mihai Băilă, Simona Isabelle Stoica, Ruxandra Postoiu, Elena Brumă, Irina Raluca Petcu, Vlad Ciobanu, Constantin Munteanu	2022	La respuesta inmune en la infección neurológica que desencadenó la enfermedad de Párkinson consiste en activación de microglía por mayor expresión de CD14 en la sustancia negra, en cerebros con párkinson, influenciados por los ligandos FAS, además expresión de TRL2 y 5, desencadenando neuroinflamación crónica.	Media

Epstein-Barr virus and multiple sclerosis	Samantha S Soldan, Paul M Lieberman	2022	La respuesta inmune en la infección neurológica que desencadenó esclerosis lateral amiotrófica consiste en aumento de los componentes del complemento, se relaciona con el estrés del retículo endoplasmático, expresando CD14, TLR1, 2, 7 y 9, desencadenando neuroinflamación crónica.	Media
Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease	Morgane Linard, Luc Letenneur, Isabelle Garrigue, Angélique Doize, Jean-François Dartigues, Catherine Helmer	2020	Se evidencia mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en pacientes portadores del alelo APOE ε4 positivos para herpes simple tipo 1. Reportando un IC del 95% y un OR de 4,55.	Alta
Oxidative stress, inflammation, and apoptosis in Alzheimer's disease associated with HSV-1 and CMV coinfection	Sepideh Khodamoradi, Forouzan Khodaei, Taher Mohammadian, Atousa Ferdousi, Fatemeh Rafiee	2025	El estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis desempeñan un papel importante en el deterioro cognitivo de las personas con enfermedad de Alzheimer (EA), especialmente en aquellas que presentan coinfección con virus como el herpes simple tipo 1 (VHS-1) o el citomegalovirus (CMV). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se incluyeron 100 adultos con EA leve o moderada, distribuidos en tres grupos: pacientes sin infección, con VHS-1 y con CMV. Se evaluaron marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo, como superóxido dismutasa, malondialdehído, especies reactivas de oxígeno y capacidad antioxidante total. Los hallazgos mostraron que los individuos con Alzheimer presentaron desequilibrios significativos en estos biomarcadores frente al grupo control. Además, la presencia de infección por CMV se asoció con un incremento de la actividad de enzimas antioxidantes y una reducción de	Alta

			los marcadores inflamatorios séricos, en comparación con los pacientes con Alzheimer no infectados.	
A Possible Role for HSV-1-Specific Humoral Response and PILRA rs1859788 Polymorphism in the Pathogenesis of Parkinson's Disease	Simone Agostini, Roberta Mancuso, Andrea Costa, Lorenzo Citterio, Franca Guerini, Mario Meloni, Jorge Navarro, Mario Clerici	2021	Se evidencia la relación entre herpes simple tipo 1 y el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, los títulos de anticuerpos (IgG) fueron altos en pacientes con este diagnóstico. Reportando un HR de 1,50 y un IC del 95%.	Alta
COVID-19 and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis	Maryam Afraie, Ghobad Moradi, Pardis Mohammadzadeh, Mobin Azami, Sevdá Riahifar, Yousef Moradi	2023	Este metaanálisis analizó el impacto del COVID-19 en adultos mayores con enfermedad de Parkinson, revisando 20 estudios publicados entre 2019 y 2021. Encontró una baja prevalencia de infección (1.06%) y hospitalización (0.98%), sin diferencias significativas frente a personas sanas. Sin embargo, durante la pandemia aumentaron los síntomas del Parkinson, la depresión (46%) y la ansiedad (43%).	Alta
Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis	Khalesi Z, Tamrchi V, Razizadeh MH, Letafati A, Moradi P, Habibi A, et al.	2023	Se detectó el genoma del herpes simple en un 18,5% de los pacientes con esclerosis múltiple, se evidenció ARNm en oligodendrocitos en tejido cerebral; con un OR 2,07 y un IC de 95%. Produciendo destrucción neuronal, induciendo la expresión HLA-G.	Alta
The interaction of Epstein-Barr virus encoded transcription factor EBNA2 with multiple sclerosis risk loci is dependent on the risk genotype	Jeremy Thomas Keane, Ali Afrasiabi, Stephen Donald Schibeci, Sanjay Swaminathan, Grant Peter Parnell, David Richmond Booth	2021	El virus del Epstein Barr mostró relación con esclerosis múltiple, existen alelos de riesgo que interaccionan con la envoltura del virus afectando su latencia y riesgo de esclerosis múltiple. Produce atrofia de la sustancia gris.	Alta

Elaborado por: Autores

DISCUSIÓN

En el artículo titulado “Contribution of CNS and extra-CNS infections to neurodegeneration” publicado en 2024 (1), se establece que los principales microorganismos relacionados con enfermedades neurodegenerativas con los virus, entre ellos, el herpes simple tipo 1 en América Latina y el Caribe un 88% de prevalencia, en Norte América un 92%; el herpes simple tipo 2 representa en América Latina y el Caribe un 29%, el herpes zóster un 98% de prevalencia con enfermedades neurodegenerativas; Epstein Barr en un 88% en Estado Unidos, el citomegalovirus en un 58% en América Latina, en América del Norte un 24-48%.

En cuanto a los mecanismos neuropatológicos que desencadenan enfermedades neurodegenerativas se resumen en neuroinflamación crónica, en el artículo “Mechanistic insights into the role of herpes simplex virus 1 in Alzheimer’s disease” de 2023 (2), establece en cuanto al Alzhéimer, que la respuesta inmune en la infección neurológica que desencadenó enfermedad de Alzhéimer consiste en aumento de citocinas proinflamatorias a nivel de la microglía de cerebros con Alzhéimer, desencadenando incremento del nivel de TLR2 y 4, desencadenando neuroinflamación crónica. Existe caminos conductuales y cognitivos, patología amiloide y acumulación de placas.

Por otro lado, en la publicación “Parkinson’s Disease and SARS-CoV-2 Infection: Particularities of Molecular and Cellular Mechanisms Regarding Pathogenesis and Treatment” de 2022 (3), establece que la respuesta inmune en la infección neurológica que desencadenó la enfermedad de Párkinson consiste en activación de microglía por mayor expresión de CD14 en la sustancia negra, en cerebros con párkinson, influenciados por los ligandos FAS, además expresión de TRL2 y 5, desencadenando neuroinflamación crónica.

Y en el artículo “Epstein-Barr virus and multiple sclerosis” de 2022 (4), se establece que, La respuesta inmune en la infección neurológica que desencadenó esclerosis múltiple consiste en aumento de los componentes del complemento, se relaciona con el estrés del retículo endoplasmático, expresando CD14, TLR1, 2, 7 y 9, desencadenando neuroinflamación crónica.

En artículo “Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease” de 2020 (5), se evidencia mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en pacientes portadores del alelo APOE ϵ 4 positivos para herpes simple tipo 1. Reportando un IC del 95% y un OR de 4,55; por otro lado, en el artículo “Oxidative stress, inflammation, and apoptosis in Alzheimer's disease associated with HSV-1 and CMV coinfection” publicado en 2025 (6), se resume que, el estudio evaluó a 100 pacientes con Alzheimer leve o moderado, con y sin infección por VHS-1 o CMV. Se analizaron marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Los pacientes con Alzheimer mostraron alteraciones significativas en estos indicadores, mientras que la infección por CMV se relacionó con mayor actividad antioxidante y menor inflamación en comparación con los no infectados.

En el artículo “A Possible Role for HSV-1-Specific Humoral Response and PILRA rs1859788 Polymorphism in the Pathogenesis of Parkinson's Disease” de 2021 (7), se determina también relación del herpes simple tipo 1 con el párkinson, así como Alzhéimer, evidenciando relación entre herpes simple tipo 1 y el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, los títulos de anticuerpos (IgG) fueron altos en pacientes con este diagnóstico. Reportando un HR de 1,50 y un IC del 95%. Añadimos información del artículo “COVID-19 and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis” de 2023 (8), analizó el impacto del COVID-19 en adultos mayores con enfermedad de Parkinson, revisando 20 estudios publicados entre 2019 y 2021, encontrando una baja prevalencia de infección (1.06%) y hospitalización (0.98%), sin diferencias significativas frente a personas sanas. Sin embargo, durante la pandemia aumentaron los síntomas del Parkinson, la depresión (46%) y la ansiedad (43%).

En la publicación “Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis” de 2023 (9), se detectó el genoma del herpes simple en un 18,5% de los pacientes con esclerosis múltiple, se evidenció ARNm en oligodendrocitos en tejido cerebral; con un OR 2,07 y un IC de 95%. En comparación con el artículo “The interaction of Epstein-Barr virus encoded transcription factor EBNA2 with multiple sclerosis risk loci is dependent on the risk genotype” de 2021 (10), indica que el virus del Epstein Barr mostró relación con esclerosis múltiple, existen alelos de riesgo que interaccionan con la envoltura del virus afectando su latencia y riesgo de esclerosis múltiple.

CONCLUSIONES

Las infecciones del sistema nervioso central y periférico desempeñan un papel relevante en la génesis y progresión de múltiples enfermedades neurodegenerativas, principalmente Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados incluyen la activación persistente de las diferentes células del sistema nervioso central, la sobreexpresión de receptores tipo Toll (TLR), la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la alteración de la autofagia proteica, los cuales desencadenan un estado de neuro inflamación crónica, el cual se convierte en el responsable del daño neuronal progresivo.

Entre los agentes infecciosos más asociados, destacan los virus del herpes simple tipo 1 y 2, el virus Epstein-Barr, el citomegalovirus y, en menor medida, bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *mycoplasma spp*, y protozoos como *toxoplasma gondii*. Dichos patógenos, tienen una alta prevalencia en poblaciones con enfermedades neurodegenerativas, lo cual sugiere una relación coadyuvante, especialmente en individuos que tienen susceptibilidad genética, como portadores del alelo APOE $\epsilon 4$ en la enfermedad de Alzheimer.

Asimismo, el gran impacto del SARS-CoV-2 nos da a conocer el potencial neuroinflamatorio de estas infecciones sistémicas agudas, las cuales son capaces de exacerbar síntomas motores y cognitivos en pacientes con patologías crónicas preexistentes.

El reconocimiento de la interacción entre infección y neurodegeneración abre un campo emergente de investigación orientado a estrategias preventivas y terapéuticas. La identificación temprana de agentes infecciosos, junto con intervenciones antivirales, antiinflamatorias y neuroprotectoras, podría atenuar la progresión de estas enfermedades. Se recomienda fortalecer la vigilancia neuro inmunológica y promover estudios longitudinales que determinen con mayor precisión la relación causal y los mecanismos moleculares implicados. Por lo tanto, las infecciones constituyen un factor modulador significativo en la neurodegeneración, cuya comprensión integral nos permitirá optimizar el abordaje clínico y la prevención de las enfermedades neurológicas crónicas.

REFERENCIAS

1. Kettunen P, Koistinaho J, Rolova T. Contribution of CNS and extra-CNS infections to neurodegeneration: a narrative review. *Journal of Neuroinflammation*. 6 de junio de 2024;21(1):152.
2. Feng S, Liu Y, Zhou Y, Shu Z, Cheng Z, Brenner C, et al. Mechanistic insights into the role of herpes simplex virus 1 in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 7 de septiembre de 2023;15:1245904. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1245904
3. Anghelescu A, Onose G, Popescu C, Băilă M, Stoica SI, Postoiu R, et al. Parkinson's Disease and SARS-CoV-2 Infection: Particularities of Molecular and Cellular Mechanisms Regarding Pathogenesis and Treatment. *Biomedicines*. 26 de abril de 2022;10(5):1000. DOI: [10.3390/biomedicines10051000](https://doi.org/10.3390/biomedicines10051000)
4. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. enero de 2023;21(1):51-64. DOI: 10.1038/s41579-022-00770-5
5. Linard M, Letenneur L, Garrigue I, Doize A, Dartigues JF, Helmer C. Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2020;16(1):200-8. DOI: 10.1002/alz.12008.
6. Khodamoradi S, Khodaei F, Mohammadian T, Ferdousi A, Rafiee F. Oxidative stress, inflammation, and apoptosis in Alzheimer's disease associated with HSV-1 and CMV coinfection. *Virol J*. 29 de mayo de 2025;22(1):169. DOI: 10.1186/s12985-025-02786-8.
7. Agostini S, Mancuso R, Costa AS, Citterio LA, Guerini FR, Meloni M, et al. A Possible Role for HSV-1-Specific Humoral Response and PILRA rs1859788 Polymorphism in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Vaccines*. julio de 2021;9(7):686. DOI: 10.3390/vaccines9070686.
8. Afraie M, Moradi G, Mohammadzede P, Azami M, Riyahifar S, Moradi Y. COVID-19 and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. agosto de 2023;123(4):1209-23. DOI: 10.1007/s13760-022-02141-6
9. Khalesi Z, Tamrchi V, Razizadeh MH, Letafati A, Moradi P, Habibi A, et al. Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*. 1 de abril de 2023;177:106031. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106031
10. Keane JT, Afrasiabi A, Schibeci SD, Swaminathan S, Parnell GP, Booth DR. The interaction of Epstein-Barr virus encoded transcription factor EBNA2 with multiple sclerosis risk loci is dependent on the risk genotype. 1 de septiembre de 2021 DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103572

