

Universidad de Zaragoza
Facultad de Medicina



TRABAJO FIN DE GRADO

**DIAGNÓSTICO PRECOZ Y NUEVOS
TRATAMIENTOS EN EL ALZHEIMER**

EARLY DIAGNOSIS AND NEW TREATMENTS IN ALZHEIMER'S
DISEASE

Curso 2016-2017

Autora: AGUIRÁN ESQUEJ, CARMEN
Directora: Dra. María Pilar Alcalde Lapiedra

Dpto.: Fisiología



1542

Universidad
Zaragoza

INDICE:

Abstract/Resumen	4
Introducción	
• Concepto de Alzheimer	5
• Epidemiología	6
• Factores predisponentes	7
• Cambios en las estructuras cerebrales	8
• Factores genéticos	10
• Oxidación y respuesta inflamatoria	11
Objetivo	12
Material y métodos	12
Resultados	
• Diagnóstico precoz	13
➤ Nuevos compuestos afines a las placas β -amiloideas	13
➤ Descripción de un nuevo test para la detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer	15
➤ SPARE-AD Scores: Biomarcador de la Enfermedad de Alzheimer y MCI en imágenes de Resonancia Magnética	16
➤ YKL-40	17
➤ Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer en LCR	19
➤ ¿Hasta dónde llega la precocidad de la Tomografía de Coherencia Óptica en el deterioro cognitivo?	21
• Nuevos tratamientos	22
➤ Terapia hormonal sustitutiva en menopausia (THS)	22
➤ Inmunoterapia beta-amiloide	23
➤ Aducanumab	25
➤ Análogos del GLP-1	27

➤ Antioxidantes polifenólicos	30
➤ Musicoterapia	32
➤ La estimulación con frecuencia gamma atenúa la carga amiloide y modifica la microglía.	33
Discusión	35
Conclusión	36
Bibliografía	37

Early diagnosis and new treatments in Alzheimer's disease

Abstract:

Alzheimer's is the most common dementia, representing a social problem of high severity. Many changes occur in brain structures, but the most representative include the neurofibrillary tangles formed by the tau protein and senile plaques formed by the beta-amyloid protein. Due to the need for an earlier diagnosis and an effective treatment, investigations have been carried out. For early diagnosis, new compounds of amyloid plaques, many useful biomarkers among which the biomarker of YKL-40 inflammation, and imaging methods were destabilized, were discovered. In terms of treatment, advances have also been made, such as beta-amyloid immunotherapy, GLP-1 analogues, antioxidant therapy and visual stimulation, among others. It is especially important that we continue on this path of investigation to change the future of this disease so devastating for both the patient and his family.

Key words: Alzheimer's disease, early diagnosis Alzheimer, advances Alzheimer, new treatments Alzheimer, GLP-1, TAU, amyloid-beta, Aducanumab, biomarker Alzheimer

Diagnóstico precoz y nuevos tratamientos de la Enfermedad de Alzheimer

Resumen:

El Alzheimer es la demencia más común, representando un problema social de alta gravedad. Son muchos los cambios que se producen en las estructuras cerebrales debidos a esta enfermedad, sin embargo los más representativos incluyen los ovillos neurofibrilares formados por la proteína tau y las placas seniles formadas por proteína beta-amiloide. Debido a la necesidad de un diagnóstico más temprano y de un tratamiento realmente efectivo, se han realizado numerosas investigaciones. Para el diagnóstico precoz se han descubierto, entre otros, nuevos compuestos afines a las placas amiloideas, numerosos biomarcadores de gran utilidad entre los que destaca el biomarcador de inflamación YKL-40, y métodos de imagen. En lo referente al tratamiento también se han realizado avances como la inmunoterapia beta-amiloide, los análogos del GLP-1, la terapia antioxidante y la estimulación visual, entre otros. Es de especial relevancia que sigamos en este camino de investigación para cambiar el futuro de esta enfermedad tan devastadora tanto para el paciente como para sus familiares.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, diagnóstico precoz Alzheimer, avances Alzheimer, nuevos tratamientos Alzheimer, GLP-1, TAU, β -amiloide, Aducanumab, biomarcadores Alzheimer

INTRODUCCIÓN

El tema ha sido escogido dada la alta prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer y a su importancia a nivel global. Por esta razón, se están produciendo, continuamente, nuevos avances tanto para su diagnóstico precoz como para la búsqueda de nuevos tratamientos efectivos, lo cual es de gran relevancia. Por tanto, esta revisión del tema trata de reflejar dichos avances.

-Concepto de Alzheimer:

La demencia se define como el deterioro adquirido en las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria.

El Alzheimer es una demencia de progresión lenta e inexorable con características clínicas y patológicas distintivas, que tiene el déficit de memoria como uno de sus síntomas más tempranos y pronunciados.

La EA comienza con la muerte neuronal en la corteza entorrinal, una región conectada con el hipocampo que desempeña un papel importante en el aprendizaje y está involucrada en la transformación de la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo. La atrofia de estas áreas explica los síntomas de olvido en las primeras etapas, sin embargo, otras alteraciones como cambios en la atención y la capacidad de resolver problemas están también presentes.

La enfermedad tiene un progreso promedio de 7 a 10 años y aunque la duración es diferente en cada persona, los síntomas parecen desarrollarse en las mismas etapas. Se ha planteado la hipótesis que los cambios en el cerebro comienzan 10 a 20 años antes de que aparezca cualquier manifestación clínica.

La progresión de la demencia a un estadio leve dura de 2 a 5 años y se evidencia por pérdida de memoria, disfunción del lenguaje, dificultad visoespacial, pérdida del conocimiento y cambios en la personalidad, entre otros. En la etapa moderada, que suele durar de 2 a 4 años, el daño se ha extendido a las regiones de la corteza cerebral que controlan el lenguaje, el razonamiento, el procesamiento sensorial y el pensamiento consciente. Los síntomas de la enfermedad se vuelven más pronunciados y la persona

tiene problemas de conducta. El estadio severo se caracteriza por una atrofia generalizada de la corteza cerebral y la ampliación de los ventrículos. La persona se vuelve completamente dependiente de los cuidadores porque es incapaz de reconocer a la familia y amigos.

El Alzheimer se ha convertido en un problema social muy grave. Es una causa importante de muerte en los países desarrollados, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Sin embargo, lo que hace que esta demencia tenga un impacto tan fuerte es su carácter irreversible, la falta de un tratamiento curativo y la carga que representa para las familias de los afectados. (1)

-Epidemiología:

El Mal de Alzheimer es la demencia más común, representando un 50 al 60 % de las demencias. Se estima que en la actualidad más de 24 millones de personas en el mundo padecen demencia, cifra que previsiblemente se duplicará cada 20 años hasta superar los 80 millones en el año 2040.

Las cifras actuales, sitúan a 3.5 millones de enfermos, (16% del total), en la Unión Europea (UE) de ellos, aproximadamente 390 000 en España, aunque hay algunos datos que apuntan a que entre enfermos de Alzheimer y sus familiares la cifra puede estar cerca de los 600.000, ya que algo más de la mitad está por diagnosticar. Para 2050, podrían ser entre 665.600 y 1.856.000 los diagnosticados.

Según la Asociación de Alzheimer Internacional, la enfermedad puede comenzar a una edad tan temprana como los 50 años. La posibilidad de cada individuo de padecer de Alzheimer aumenta con la edad.

En función de la edad de aparición de los síntomas se clasifica en:

- Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz, si el comienzo es antes de los 65 años.
- Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, si comienza después de los 65 años

A su vez estas dos formas se clasifican en dos subtipos:

- Familiar, si hay historia familiar.
- Esporádica, si no hay antecedentes familiares.

-Factores predisponentes:

Edad: el factor más importante. A partir de los 65 años, la probabilidad de padecerla se hace el doble cada 5 años, hasta llegar a los 85 años, cuando casi la mitad de la población la padece.

Componente familiar: las personas con familiares afectados tienen un riesgo más alto de padecerla. La herencia es autosómica dominante y tiende a ser de inicio temprano.

Casos familiares con un patrón de herencia definido representan alrededor del 10% de la Enfermedad de Alzheimer. Los defectos genéticos, en casos familiares, han sido identificados en 4 cromosomas.

Chromosome	Gene
21	Amyloid Precursor Protein (APP)
19	Apolipoprotein E (ApoE)
14	Presenilin 1 (PSEN1)
1	Presenilin 2 (PSEN2)

Sexo: en general es más frecuentemente en mujeres, pero no hay unanimidad de criterios.

Color de la piel: existe una mayor predisposición en las personas de color y en los hispanos, y menor predisposición en los asiáticos o indios americanos. Por otro lado, habría que tener en cuenta los factores ambientales, porque se ha observado también que la incidencia entre los japoneses aumenta cuando éstos emigran a América.

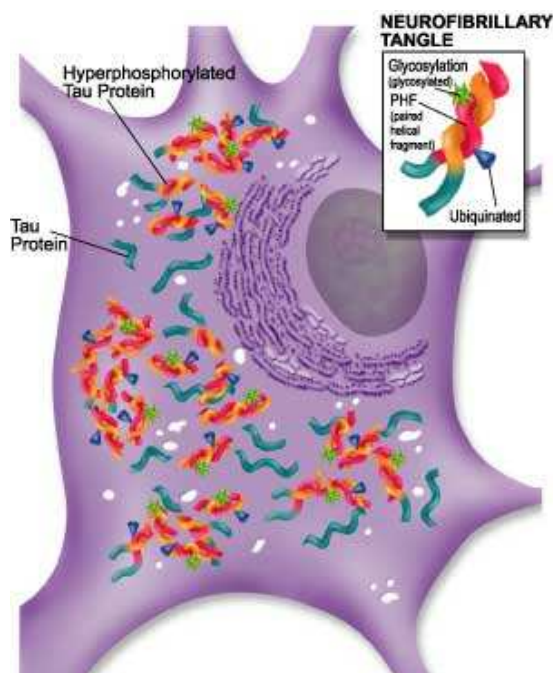
Hipertensión arterial: se asocia con un mayor deterioro mental en las personas mayores, lo que incluye un riesgo aumentado para trastornos de la atención y memoria a corto plazo, así como para E.A. y otras demencias. Por otro lado, estos riesgos son más elevados cuanto más alta es la tensión arterial, de forma mantenida.

Síndrome de Down: estos sujetos tienden a desarrollar alteraciones cerebrales muy parecidas a las de E.A. cuando sobrepasan los 40 años, aunque las manifestaciones clínicas pueden retrasarse incluso hasta los 70 años. Además, también hay un riesgo mayor de padecerlo para las mujeres que han tenido un hijo con síndrome de Down antes de los 35 años, pero no en las que lo han tenido a mayor edad.

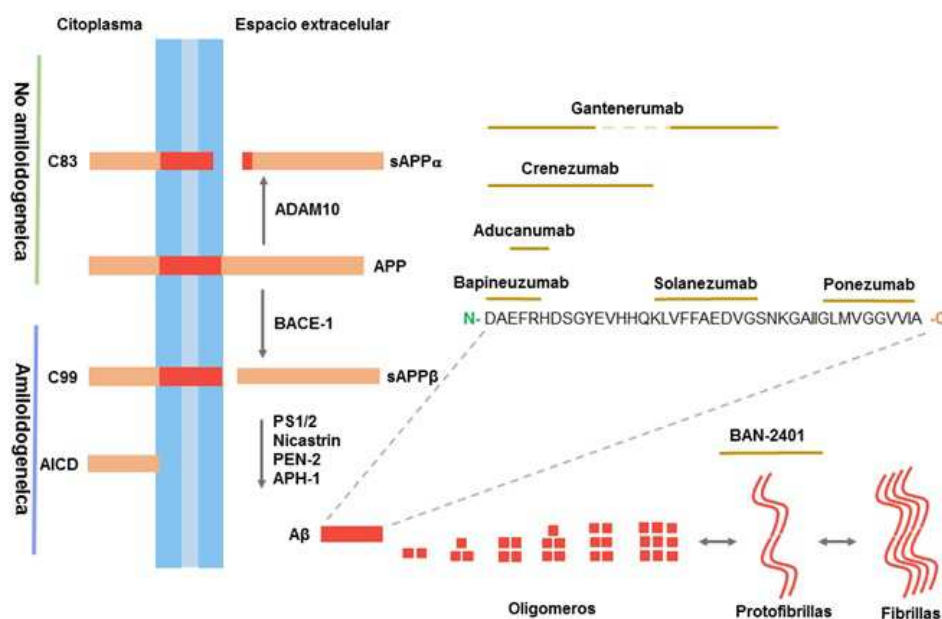
-Cambios en las estructuras cerebrales:

Los dos hallazgos fundamentales en E.A. son:

-Ovillos neurofibrilares: Se trata de agregados intracelulares formados por restos de microtúbulos dañados, y estos microtúbulos son los que forman la estructura que permite el flujo de nutrientes a través de la neurona. Un componente fundamental de los ovillos es una forma aberrante de la proteína tau, que en su forma normal contribuye a la formación adecuada de los microtúbulos. En cambio, la proteína tau anómala bloquea la acción de la proteína tau sana.



-Placas seniles: Son agregados extracelulares de péptidos A β . La proteína beta-amiloide (β -A) es una proteína insoluble que se acumula en forma de placas neuríticas. La β -A es además, un fragmento de la proteína precursora amiloide (PPA), una proteína protectora del tejido nervioso y que parece ser degradada por determinadas enzimas dando la β -A. Esta degradación es controlada por determinados factores conocidos como presenilinas.



Procesamiento de APP y epítopes de mAb en A β . En la vía No amiloidogénica, la APP se escinde primero por α -secretasa (ADAM-10) produciendo dos fragmentos, sAPP α y C₈₃, la última es cortada por el complejo γ -secretasa generando los péptidos p₃ y AICD. La vía Amiloidogénica implica el corte de APP por β -secretasa (BACE1) que produce los fragmentos sAPP β y C₉₉; C₉₉ se procesa a continuación por el complejo γ -secretasa produciendo los péptidos A β y AICD. La Figura muestra la región del epítipo dentro de la secuencia de A β reconocida por mAb derivados de secuencia.

-Acetilcolina: forma parte del sistema colinérgico, es una enzima fundamental, involucrada en el proceso de memoria y aprendizaje. Además es considerada un importante neurotransmisor, que es progresivamente destruido en los pacientes con E.A. Niveles bajos de acetilcolina se asocian con niveles altos de la β -A, de esta forma, la β -A daña los canales iónicos, encargados del transporte de los iones sodio, potasio y calcio, que son los responsables de las cargas eléctricas que permiten la transmisión del impulso nervioso.

Mientras que en la hipótesis de la cascada amiloide, la evidencia genética, patológica y bioquímica implica la agregación de A β como un desencadenante temprano crítico en la cadena de eventos que conducen a la tauopatía, la disfunción neuronal y la demencia, el grado de deposición de Tau se correlaciona con el deterioro cognitivo en la EA cuestionando el papel de la deposición de A β como el desencadenante. Inicialmente, la hipótesis amiloide declaró que la disfunción y muerte neuronales se producían por los efectos tóxicos de A β . Recientemente se ha sugerido que no sólo la eliminación de A β ,

sino también su producción pueden estar alteradas en pacientes con EA. Además, nuevos estudios indican que no sólo los péptidos $A\beta$ ($A\beta_{1-40}$ y $A\beta_{1-42}$) contribuyen a la disfunción neuronal, sino que las formas oligoméricas de la proteína son en realidad más deletéreas a las funciones cerebrales que los agregados $A\beta$ tales como placas seniles. Los péptidos $A\beta$ también pueden crecer en fibrillas, que se disponen en láminas β para formar las fibras insolubles de las placas amiloides



- Factores genéticos:

La investigación se centra fundamentalmente en conocer por qué la β -A se produce y se deposita en unos individuos y no en otros. A este respecto, hay que diferenciar los hallazgos según se trate de E.A. de inicio tardío la forma más común, o la de inicio precoz.

•E.A. de comienzo tardío: Los hallazgos más significativos se refieren a la apolipoproteína E (ApoE), que interviene en la reparación de las células nerviosas. El gen para la ApoE se presenta en tres formas principales:

 \ ApoE4: Los mayores depósitos de β -A se producen en los portadores de este gen, por lo que es el principal factor de riesgo para el Alzheimer de inicio tardío.

 \ ApoE3: Los depósitos son menores, pero se ha observado que su combinación con el ApoE4 podría inducir el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria en el cerebro.

 \ ApoE2: Es el que produce menos depósitos, y actualmente se piensa que podría tener un papel protector.

Se puede heredar una copia del gen ApoE4 de cada uno de los progenitores, pero aún así, la enfermedad no aparece de modo inexorable aunque se posean dos copias del gen. En general se considera que las personas sin ApoE4 tienen un riesgo de desarrollar Alzheimer a los 85 años de entre el 9 y el 20%, con una copia el riesgo estaría entre el 25 y el 60% y con dos copias, el riesgo situaría entre el 50 y el 90%. No obstante, tan sólo el 2% de la población porta las dos copias.

La mayoría de enfermos con E.A. de inicio tardío no son portadores del gen ApoE4, por lo cual los investigadores piensan que hay otros factores genéticos implicados, cuya colaboración sería fundamental en las fases de la producción o degradación de la β -A.

•E.A. de comienzo precoz: Forma rara y muy agresiva de la enfermedad.

 ♣ La mayoría de estos casos parecen implicar mutaciones de los genes presenilina-1(PS1) y presenilina-2(PS2). Estos genes defectuosos parecen acelerar la formación de la placa de β -A y la apoptosis.

 ♣ Se han encontrado también diversas mutaciones en los genes que controlan la PPA, de modo que estas mutaciones podrían explicar, el origen del Alzheimer precoz característico del síndrome de Down.

-Oxidación y respuesta inflamatoria:

Los procesos de oxidación y respuesta inflamatoria podrían dar la clave de por qué la β A resulta tóxica para las células nerviosas. La degradación de la β -A libera radicales

libres, que se unen a otras moléculas mediante oxidación. Uno de los efectos biológicos de la oxidación es la respuesta inflamatoria. Por otro lado, uno de los factores de la respuesta inflamatoria importante en E.A. es la enzima ciclooxigenasa (COX) y sus productos, las prostaglandinas.

Se ha descubierto que la β A pudiera interferir en la función de las mitocondrias cerebrales con un incremento significativo de los niveles de peróxido de hidrógeno.

El daño oxidativo unido a la disfunción mitocondrial, ha sido reportado en la E.A. previamente, sin embargo, el mecanismo exacto que relaciona el daño oxidativo y mitocondrial con el proceso anormal de PPA no ha sido dilucidado aún.

La apoptosis neuronal, es el resultado final de la activación de una serie de mecanismos donde la participación mitocondrial es decisiva. (2)(3)(4)(5)

OBJETIVO

Dada la alta prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer, su carácter irreversible y el problema social que conlleva, los investigadores llevan años tras la búsqueda de un tratamiento curativo eficaz así como de técnicas para su diagnóstico precoz. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión que recoja los novedosos e interesantes avances en dicha búsqueda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la revisión del tema se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Scielo, Google académico. Con un límite temporal de 10 años, aunque la mayoría de los artículos expuestos poseen como máximo de 3 a 4 años de antigüedad.

RESULTADOS

DIAGNÓSTICO PRECOZ

En el momento actual no existen pruebas diagnósticas estandarizadas que se puedan aplicar en la práctica clínica rutinaria para diferenciar fiablemente las distintas formas de demencia. El diagnóstico se basa en criterios clínicos que permiten una aproximación diagnóstica “de probabilidad” una vez se han descartado otras causas metabólicas, vasculares o estructurales.

El diagnóstico de una enfermedad neurológica nunca podrá basarse únicamente en el resultado de un test o evaluación neuropsicológica por muy amplia que ésta sea. Sin embargo, lo que sí se puede comprobar es si la alteración neuropsicológica que presenta el paciente corresponde con la que habitualmente produce dicha enfermedad, lo cual aumenta la probabilidad de éxito en su diagnóstico.

Como hemos dicho, de todas las demencias, la más común es la Enfermedad de Alzheimer de ahí que sea necesario disponer de herramientas neuropsicológicas que faciliten su diagnóstico en fases tempranas, ya que la detección y el tratamiento precoz aumentan la probabilidad de retrasar la progresión de esta enfermedad.

Está descrito que la implementación de una terapia temprana puede retardar el inicio de la manifestación de la EA en cinco años y disminuir su prevalencia en un 50%, por lo que se requiere un diagnóstico precoz de la enfermedad (6)

NUEVOS COMPUESTOS, AFINES A LAS PLACAS B-AMILOIDEAS

La aparición de las placas seniles ocurre 20 años antes de que aparezcan los síntomas de la EA. Por ello, resulta de gran valor disponer de un medio de diagnóstico precoz e in vivo que permita visualizarlas con el propósito de implementar una terapia temprana que pueda retardar el inicio de la enfermedad.

Como agentes prometedores para el tratamiento de la EA se encuentran los moduladores del plegamiento β -amiloide y entre ellos, las chaperoninas. Estas moléculas permiten estabilizar la conformación de las proteínas frente al estrés térmico así como inhibir la formación de estructuras mal plegadas impidiendo la formación de fibras amiloideas. Aunque no se ha descrito aún una terapia efectiva, la inhibición de la formación de A β fibrilos se considera una estrategia terapéutica razonable. Por ello, han surgido diferentes investigaciones en la búsqueda de moléculas con esta propiedad. Entre estos se destaca el manejo de compuestos con estructuras similares a los fármacos antiinflamatorios no-esteroides, ya que reducen el riesgo relativo de padecer la EA y pueden ser empleados como diagnosticadores o como fármacos para el manejo de la enfermedad. Entre ellos se encuentra el Naproxeno, en cuya estructura se encuentra el anillo naftalénico.

Así se sintetizaron nuevos compuestos derivados del naftaleno, que son marcados con diferentes nucleídos (^{99m}Tc , ^{131}I , ^{11}C y ^{18}F) y pueden ser utilizados como sondas para la visualización de A β fibrilos, mediante PET y SPECT. Se comprobó, in vivo, que los radiofármacos con ^{131}I , ^{11}C y ^{18}F , son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en animales sanos y transgénicos (tipo EA), siendo su captación y tiempo de retención mayor en el caso de los animales transgénicos. Por otra parte, los estudios in silico de los compuestos evidenciaron que interactúan con los aminoácidos de la A β , responsables de la agregación proteica, desestabilizando su conformación β , por lo que pueden modular el proceso de plegamiento anómalo de proteínas. También, los compuestos presentaron actividad citoprotectora en cultivos de células granulares de cerebelo expuestos a estímulos citotóxicos.

Los resultados obtenidos avalan las posibilidades de que los compuestos sean empleados como radiofármacos para el diagnóstico de la EA. Los resultados en la modulación de la fibrillogénesis como agentes terapéuticos para la EA, sustentan futuros estudios encaminados hacia la evaluación preclínica de estos compuestos. (7)

Descripción de un nuevo test para la detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer

La mayoría de las pruebas que existen en la actualidad están destinadas a evaluar la memoria y el lenguaje, por ser dos de las funciones que primero se afectan cuando se inicia la EA. y tanto los tests de memoria como los de lenguaje han mostrado una buena capacidad para discriminar a los pacientes sanos de los que sufren demencia. Sin embargo, un test que evalúe ambos tipos de actividades seguramente tendrá una mayor capacidad discriminativa.

Por ello se elaboró un estudio que consiste en una prueba que incluye la evaluación de ambas capacidades para que sea sensible a las alteraciones que se producen al inicio de la EA, así como ayuda para poder diferenciar a los enfermos con EA incipiente de los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y de las personas sanas. Dicha una prueba tiene que ser de aplicación simple, que no necesite materiales adicionales como tarjetas, cubos, etc., sino que con una simple hoja sea suficiente. Además, tiene que ser rápida de pasar para que el clínico pueda aplicarla en poco tiempo en la consulta.

La prueba consta de 10 tareas: cuatro de memoria, cuatro de lenguaje y dos, las de denominación de personajes famosos, que son mixtas porque requieren recordar información sobre personajes públicos (tarea de memoria pública), pero también recuperar el nombre de esos personajes (tarea de lenguaje). Quizá con menos tareas, o con menos ítems en cada tarea, este test tuviese una buena utilidad diagnóstica, pero el objetivo que se plantea al construirlo no es sólo descubrir la existencia de deterioro cognitivo, sino también tratar de predecir a través de las diferentes tareas qué pacientes con DCL terminan desarrollando EA.

Actualmente el clínico se mueve entre dos opciones para diagnosticar: utilizar una serie de baterías neuropsicológicas amplias con las que evaluar las principales capacidades cognitivas, o utilizar simplemente pruebas de cribado como el test minimal. La primera opción permite un diagnóstico más fiable y es por ello deseable, pero es más costosa en material y tiempo. En cambio, la segunda opción es más rápida, pero menos precisa. Por tanto, la intención de esta prueba es situarse entre esas dos opciones y, en

definitiva, la combinación de tareas de memoria y de lenguaje hace posible que la prueba sea sensible en los estadios iniciales de la EA.

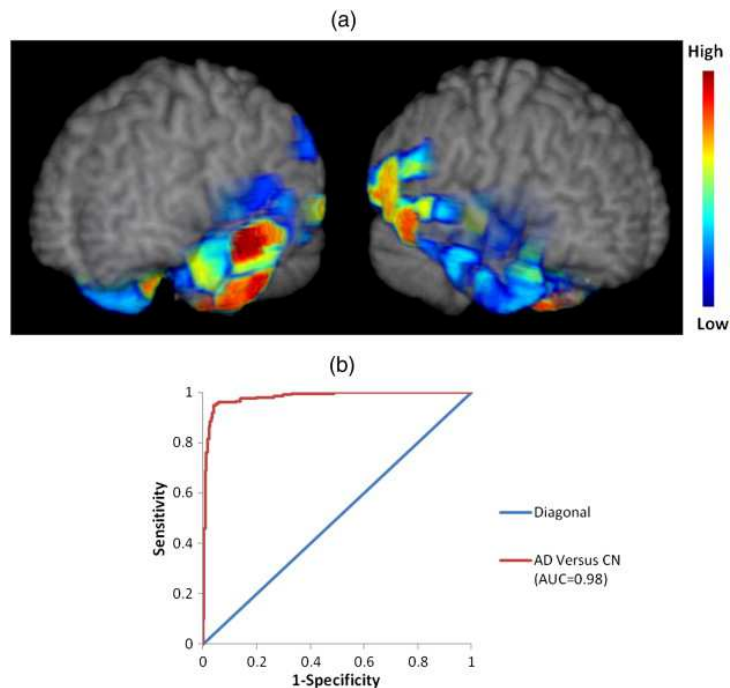
De hecho, los valores de sensibilidad y especificidad son suficientemente altos como para que el test se convierta en una herramienta que ayude a los clínicos a discriminar entre personas con y sin deterioro cognitivo, y entre pacientes con y sin EA. La capacidad discriminativa del test es especialmente alta para el deterioro cognitivo, con unos valores de sensibilidad de 0.960 y de especificidad de 0,867. (8)



SPARE-AD Scores: Biomarcador de la Enfermedad de Alzheimer y MCI en imágenes de Resonancia Magnética.

El sistema de clasificación SPARE-AD (Patrón Espacial de Anomalías para el Reconocimiento de la Enfermedad de Alzheimer temprana) tiene el propósito de detectar la atrofia cerebral así como a los pacientes en riesgo inminente de deterioro cognitivo antes de que emerjan síntomas clínicos. Se trata de un biomarcador de imágenes que proporciona puntuaciones individualizadas con valor diagnóstico y predictivo que van más allá de las medidas estándar, como los volúmenes del hipocampo. Se calcula para cada individuo, utilizando un método de clasificación de patrones. Los valores positivos indican la presencia de un patrón espacial de atrofia cerebral similar a la EA, y los valores negativos indican la estructura normal del cerebro. Se ha encontrado que las puntuaciones basales de SPARE-AD son predictivas de la disminución cognitiva posterior en individuos con deterioro cognoscitivo leve

(DCL), además puede diferenciar entre los convertidores de DCL y los no convertidores. La tasa de cambio longitudinal de SPARE-AD también se resultó ser un buen predictor de la conversión cognitiva normal a la EA. Por lo tanto, las puntuaciones de SPARE-AD son buenas biomarcadoras de imagen de principios de la EA. (9)



YKL-40

Por el momento, la enfermedad para la que se ha investigado más en la búsqueda de biomarcadores es la Enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con el documento consenso para la búsqueda de biomarcadores en la EA, el biomarcador ideal debería:

- detectar una característica fundamental de la neuropatología de la enfermedad
- haber sido validado en casos confirmados mediante estudio neuropatológico
- tener una sensibilidad y especificidad superior al 80% para distinguir respecto a otras demencias
- ser fiable, reproducible, no invasivo, fácil de realizar y accesible económicamente.

La identificación de biomarcadores de Alzheimer antes de que aparezcan los primeros síntomas cognitivos es una de las áreas clave para el diagnóstico precoz y para la búsqueda de tratamientos efectivos.

Se ha demostrado que agregados de A β insolubles del cerebro, pueden inducir la activación de la microglía, lo que resulta en la síntesis de mediadores proinflamatorios, que además pueden estimular la expresión astrocítica de YKL-40.

YKL-40, también conocida como CHI3L1 (CHIitinase 3-Like 1 protein), es una proteína plasmática sin actividad enzimática producida por células inflamatorias, macrófagos y neutrófilos en el lugar de la inflamación. Esta proteína, regula el VEGF y desempeña un papel en la angiogénesis, la inflamación y el remodelado tisular extracelular. Por tanto, se trata de un biomarcador de la inflamación importante en la EA.

La inflamación en el sistema nervioso central aumenta con el envejecimiento normal, y se pueden detectar sus signos en las fases preclínicas de la enfermedad, mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas. Se ha demostrado que la inflamación está activa desde fases muy iniciales por lo que estudiar bien sus efectos sobre el daño neuronal y la progresión de la enfermedad es de gran relevancia.

El marcador inflamatorio YKL-40, que se encuentra en el líquido cefalorraquídeo, aumenta con la edad en el envejecimiento normal pero esto es más pronunciado en los sujetos que se encuentran en fases preclínicas de Alzheimer. Por lo que la inflamación se relaciona estrechamente con los marcadores de daño neuronal. Esto está relacionado con los biomarcadores de demencia como las proteínas tau y beta amiloide. Además se ha encontrado un aumento significativo de los niveles del mRNA de YKL-40 en el cerebro de las personas con Alzheimer, en comparación con personas sanas.

La determinación de la concentración de YKL-40 en el líquido cefalorraquídeo también puede ser de ayuda para diferenciar los tipos de demencia y hacer distinción entre los pacientes en una fase estable y aquellos que progresan a demencia.

Por ello, el tratamiento con antiinflamatorios podría aliviar tanto los síntomas de la enfermedad como su progresión. (10)(11)

BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LCR:

A pesar de décadas de investigación que han llevado a la identificación de potenciales biomarcadores relacionados con la fisiopatología del Alzheimer, sólo unos pocos siguen siendo aceptados. Estos incluyen aquellos ligados a los depósitos de amiloide y neurodegeneración cerebral, que se evalúan en el LCR o mediante neuroimagen molecular.

En comparación con el PET amiloide, los biomarcadores del LCR ofrecen la posibilidad de medir múltiples compuestos analíticos en la misma muestra, reflejando marcadores patológicos distintivos. Los compuestos bioquímicos medidos en el LCR, son a menudo reflejo de procesos patógenos en el cerebro

Los biomarcadores que se han estudiado extensamente incluyen $A\beta_{1-42}$ (forma más abundante de $A\beta$ encontrado en placas amiloides), t-tau y p-tau. Se ha comprobado que los individuos con deterioro cognitivo leve (MCI) que avanzan a Alzheimer tienen disminuídos los niveles de $A\beta_{1-42}$, lo que refleja su agregación en el parénquima cerebral, junto con mayores niveles de t-tau y p-tau, lo que refleja un proceso neurodegenerativo en curso y se ha demostrado que se correlaciona con la cantidad de enredos neurofibrilares. Sin embargo, la localización dentro de diferentes circuitos cerebrales puede variar ampliamente, lo cual se observa en la variabilidad de síntomas expresados en los diferentes trastornos neurodegenerativos.

Una revisión sistemática de los estudios que emplean estos biomarcadores confirmó que los bajos niveles de $A\beta_{1-42}$ combinados con alta t-tau o p-tau representan una firma biomarcadora sensible y específica de la progresión del MCI a la EA. La proporción de tau y $A\beta_{1-42}$ en LCR es uno de los predictores más significativos de la progresión de la enfermedad.

Existen brechas significativas en la implementación exitosa de los biomarcadores en ensayos clínicos mundiales. En la actualidad, no hay consenso sobre los valores de umbral / corte para los compuestos bioquímicos del LCR en la EA, ni tampoco lo hay sobre el uso de biomarcadores únicos o una combinación de ellos.

La normalización del análisis de los biomarcadores está en marcha mundialmente con el fin de aumentar el progreso y el éxito en ensayos multicéntricos. El grupo de trabajo CSF de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC WG-CSF) ha logrado avances para proporcionar un Procedimiento de Medición de Referencia (RMP) y un Material de Referencia Certificado (CRM) para A β 1-42. El material de referencia aceptado, como las alícuotas del LCR, con niveles exactos fijados utilizando el RMP, ha sido recientemente aprobado para A β 1 – 42, pero todavía requiere un mayor desarrollo para otros compuesto bioquímicos. El avance de los métodos basados en la espectrometría de masas de la proteína amiloide permitirá la precisión y exactitud en el futuro.

Se está dando mayor atención a identificar qué grupo de individuos cognitivamente normales muestra mayor deterioro cognitivo a lo largo del tiempo basado en su perfil de biomarcadores. Se concluye que los ensayos clínicos que registran individuos cognitivamente normales deberían reclutar selectivamente a participantes con niveles anormales de amiloide y tau, ya que este grupo tendría más probabilidades de mostrar una disminución cognitiva con el tiempo. Si bien esto identifica claramente a los individuos más propensos a progresar, plantea una cuestión de gran importancia. ¿Es esta población de progresión rápida de pacientes con más probabilidades de ser tratada eficazmente con terapias preventivas, o son estos pacientes los que tienen menos probabilidades de mostrar mejoría?

Por último, hay datos emergentes que sugieren que lo que se está aprendiendo de los biomarcadores en la EA puede compartir temas bioquímicos comunes con biomarcadores de otras enfermedades neurodegenerativas. Cada vez hay más informes de que los perfiles de tau en LCR de pacientes con EA, parálisis supranuclear progresiva y demencia de cuerpos de Lewy está elevado, pero con patrones únicos. Además, en la enfermedad de Parkinson (PD), que tiene una alta incidencia de demencia, se sugiere que un panel de cinco marcadores empleado en un clasificador entrenado para reconocer datos analíticos del LCR de la EA (t-tau, p-tau, A β 1 - 42), el genotipo APOE y el puntaje de imagen SPARE-AD, también discrimina con el 80% de precisión, pacientes cognitivamente normales de PD versus pacientes de PD con demencia (PDD). Así, un biomarcador de EA puede identificar a los pacientes con PDD con una precisión moderadamente alta, lo que sugiere mecanismos compartidos

entre la EA y algunos pacientes PDD. Esto puede resultar útil en la identificación de los pacientes PDD más propensos a responder a las terapias cruzadas basadas en la EA.

Es de suponer que el futuro trabajo de modelado combinando biomarcadores calificados de LCR, biomarcadores de imágenes y otros tipos de medidas funcionales mejorará tanto la sensibilidad como la especificidad para predecir la progresión de la enfermedad y quizás los resultados del tratamiento. Será interesante ver si las huellas biomarcadoras similares de demencia se revelan en otras enfermedades neurodegenerativas. (12)

¿HASTA DÓNDE LLEGA LA PRECOCIDAD DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EL DETERIORO COGNITIVO?

Cada vez son más los esfuerzos para lograr una detección temprana del deterioro cognitivo y surgen en el panorama científico entidades diagnósticas como el deterioro cognitivo leve (DCL) y las quejas subjetivas de memoria (QSM). Debido a ello, aparecen numerosos biomarcadores estudiados para conseguir dicho objetivo, entre ellos la tomografía de coherencia óptica.

Se ha realizado un estudio que utiliza la tomografía de coherencia óptica para medir el grosor macular y la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes diagnosticados de EA, pacientes con DCL, en individuos con QSM y en sujetos control. Gracias a esto, se ha descubierto que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor macular entre todos los grupos estudiados (QSM: $261,8 \pm 25,88 \mu\text{m}$; DCL: $259,19 \pm 22,582 \mu\text{m}$; EA leve: $258,53 \pm 14,804 \mu\text{m}$; EA moderada: $249,32 \pm 18,467 \mu\text{m}$) y sujetos control ($271,96 \pm 15,57 \mu\text{m}$). Respecto a la capa de fibras nerviosas de la retina, ocurre lo mismo, y la diferencia es estadísticamente significativa frente al grupo control ($94,51 \pm 9,203 \mu\text{m}$) de todos los grupos (QSM: $90,44 \pm 9,059 \mu\text{m}$; DCL: $89,4 \pm 10,421 \mu\text{m}$; EA leve: $87,12 \pm 10,279 \mu\text{m}$; EA moderada: $82,25 \pm 10,636 \mu\text{m}$).

Por ello, podemos decir que la tomografía de coherencia óptica podría situarse como un futuro biomarcador y una herramienta de apoyo para facilitar el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo y de la EA. (13)

NUEVOS TRATAMIENTOS

Durante las últimas décadas se ha buscado intensamente el tratamiento definitivo para la EA. Las estrategias varían desde alternativas paliativas a otras más sofisticadas de modificación de la enfermedad, como la terapia génica y la inmunoterapia. Los tratamientos paliativos incluyen inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, que disminuyen la descomposición de la acetilcolina. Dentro de este grupo la Rivastigmina, la Galantamina y el Donepezil están aprobados para su uso en la EA leve a moderada. Estos medicamentos parecen mejorar temporalmente la cognición, los síntomas conductuales y las tareas de rutina. Sin embargo, los ensayos clínicos han mostrado que un tercio de los individuos tenían beneficios mensurables, un tercio empeoró los síntomas durante los primeros 6 meses y el 29 % interrumpió el tratamiento debido a los efectos adversos. Otro fármaco aprobado para el tratamiento paliativo es la Memantina, un antagonista del receptor NMDA, que reduce la neurotoxicidad mediada por estos mejorando la cognición, el comportamiento y las actividades de la vida diaria. Se utiliza para la EA moderada a severa, pero a pesar de los beneficios, las altas tasas de abandono y la falta de efecto en la progresión de la enfermedad han limitado los ensayos que lo evalúan. La eficacia limitada de estos fármacos y la necesidad de agentes terapéuticos capaces de modificar el curso de la enfermedad, han impulsado la exploración de otros campos de la biomedicina.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA EN MENOPAUSIA (THS):

Numerosos estudios sugerían desde hace tiempo que la enfermedad de Alzheimer es menos frecuente en mujeres que usan THS, hecho que sugiere que el tratamiento hormonal disminuye el riesgo de padecer esta enfermedad.

La razón neurobiológica para el efecto protector de los estrógenos sobre el riesgo de padecer demencia es la siguiente: El hipocampo, que interviene en la memoria verbal, es rico en receptores de estrógenos y se ha sugerido que los estrógenos tienen efectos antioxidantes y antiamiloidogénicos y que estimulan a los neurotransmisores involucrados en el conocimiento.

Asimismo, se ha manifestado interés por ver si el modulador sintético del receptor de estrógeno, raloxifeno, produce efectos cognoscitivos beneficiosos.

Sin embargo, estudios de buena calidad de este mismo año indican que ni la terapia de sustitución de estrógenos (sola o en combinación) ni el raloxifeno resultan eficaces para el tratamiento o la prevención de la EA. Ni protegen a largo plazo ni desencadenan ni acelera su progresión. (14)(15)

INMUNOTERAPIA BETA-AMILOIDE:

La inmunoterapia contra A β es uno de los enfoques más prometedores para modificar el curso de la EA. Esta estrategia terapéutica utiliza péptidos sintéticos o anticuerpos monoclonales (mAb) para disminuir la carga de A β en el cerebro y retardar la progresión de la enfermedad.

El péptido A β puede considerarse el principal producto del procesamiento proteolítico de PPA. Se encuentra tanto en el cerebro humano sano como en el afectado en concentraciones muy bajas. Hay varias isoformas de A β que se diferencian por el número de residuos de aminoácidos en la región C-terminal del péptido. La isoforma A β_{1-40} tiene 40 residuos y es la más abundante en el cerebro de pacientes con EA. A β_{1-42} también está relacionado con la enfermedad porque es menos soluble y forma agregados más rápido.

Los péptidos A β tienen una disposición de hoja β que favorece la polimerización y la agregación, dando lugar a la formación de especies oligoméricas que se difunden a través de los fluidos intersticiales. Los monómeros A β tienden a agregarse y polimerizarse, formando oligómeros, protofibrillas y fibrillas.

Los conjuntos oligoméricos solubles pueden inhibir la actividad electrofisiológica que influye en la formación y el almacenamiento de la memoria, por lo que este paso parece crítico para el desarrollo de la EA. Los oligómeros también se unen a las subunidades del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) inhibiendo la plasticidad sináptica y alterando la homeostasis del calcio, lo cual causa la muerte neuronal.

Los intentos de disminuir la causa de la neurodegeneración por A β tratan de programar el sistema inmunológico del paciente para deshacerse de los péptidos A β impidiendo la formación de placas amiloides. Esto es la inmunoterapia A β activa y utiliza la proteína sintética completa, o un fragmento de esta para estimular la producción de anticuerpos por las células B. Los anticuerpos neutralizan los péptidos A β y el complejo se elimina del cerebro. Aunque ha demostrado algunos beneficios y hay grandes expectativas con respecto a los ensayos clínicos en curso, la seguridad y la dificultad para tratar los efectos adversos, como han sido la meningoencefalitis o la hemorragia intracerebral, todavía causan preocupación y constituyen el principal inconveniente de este enfoque terapéutico.

La inmunoterapia pasiva resuelve los problemas de la inmunización activa mediante el uso de anticuerpos monoclonales (mAb), que actúan a través de tres mecanismos que tienen lugar una vez que el anticuerpo ha cruzado la barrera hematoencefálica. El primero disminuye la formación de agregados tóxicos. El segundo conduce a la fagocitosis del complejo A β -mAb. El tercer mecanismo implica la activación del efecto de citotoxicidad que produce la lisis de la célula diana.

Algunos mAb contra A β que están siendo probados en ensayos clínicos incluyen:

-Bapineuzumab: Primer anticuerpo que se probó en ensayos clínicos. El análisis de ensayos clínicos de fase II en pacientes de EA leve a moderada reveló una modesta mejora relacionada con la estabilización de la cantidad de A β . Sin embargo, algunos sufrieron edema reversible, una anomalía de imagen relacionada con amiloide, lo que llevó a la finalización de los ensayos clínicos.

-Ponezumab: Disminuye la carga amiloide a través de la salida de A β desde el hipocampo inducido por la reducción del péptido en el plasma. Los resultados no evidenciaron una mejoría significativa y actualmente se está probando para el tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral (CAA).

- Solanezumab: Tiene más afinidad por los monómeros que por las especies solubles y tóxicas en pacientes con EA leve. No fue capaz de frenar el deterioro cognitivo en pacientes con EA en comparación con los que recibieron placebo. Una explicación plausible del fracaso es que el anticuerpo podría quedar atrapado en la sangre y no alcanzar concentraciones terapéuticas en el cerebro.

-Gantenerumab: Se une a monómeros, oligómeros y fibrillas en individuos con EA prodrómica a leve. Reduce la carga amiloide y activa la microglia evitando la formación de placas. Durante los ensayos clínicos de fase I, el anticuerpo fue seguro y bien tolerado, sin embargo, algunos pacientes tratados con dosis altas desarrollaron ARIA transitoria. Los estudios de fase II indicaron que no hubo eficacia, pero un análisis mostró un ligero beneficio en pacientes con progresión rápida. En este momento están en curso ensayos clínicos de fase III, un ensayo para probar la eficacia y la seguridad en pacientes con EA leve y un estudio de fase II/III para determinar si el anticuerpo mejora el resultado cognitivo de los participantes con EA.

-Crenezumab (MABT): Reducir el riesgo de sobre-activación microglial. Reconoce monómeros, oligómeros y fibrillas A β , aunque tiene menos afinidad por los primeros. En la actualidad, se está estudiando la seguridad y la eficacia del anticuerpo en una fase preclínica de la EA.

-BAN-2401: El ensayo clínico de fase I demostró que el anticuerpo era seguro y no se observaron eventos adversos graves. Un estudio de fase II está actualmente reclutando a los participantes para determinar la eficacia clínica en el deterioro cognitivo leve y EA leve.

-Aducanumab. (1)

ADUCANUMAB

El fármaco experimental aducanumab reduce los niveles de proteína amiloide tóxica en el cerebro de personas que tienen Alzheimer pero aún no han desarrollado síntomas de demencia. Esta reducción de proteína amiloide se acompaña de un menor declive cognitivo. En las dosis más altas estudiadas, los síntomas incluso se estabilizan en lugar de seguir progresando.

La hipótesis de la cascada amiloide propone que la acumulación de Ab, que resulta del desequilibrio entre su producción y eliminación en el cerebro, es la clave en la patogenia de la EA. Ab es un péptido que existe en varias isoformas, incluidas Ab40 y AB42. Estos péptidos monoméricos tienen una tendencia para agregarse y formar oligómeros de mayor peso molecular que pueden transitar en fibrillas insolubles y depositarse en el cerebro como placas de amiloide. Estos depósitos ocurren mucho antes de los síntomas clínicos y hasta 20 años antes de la aparición de la demencia. Por tanto,

la demencia, la manifestación más visible del alzheimer, es la fase final de este proceso iniciado décadas antes. Las evidencias sugieren que tanto los oligómeros solubles como las placas de amiloide son neurotóxicos y que la eliminación de dichas placas puede conducir a la normalización de la homeostasis del calcio, de la actividad neuronal y a la reducción del estrés oxidativo en el cerebro.

Si la hipótesis amiloide es correcta, un fármaco capaz de prevenir o eliminar las acumulaciones de esta proteína en el cerebro debería ser capaz de frenar la progresión del alzheimer administrándose en fases tempranas.

El Aducanumab (BIIB037) se ha desarrollado a partir de un anticuerpo que el propio cuerpo humano produce contra las acumulaciones de proteína amiloide. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1 contra un epitopo de la proteína β -amiloide. Este anticuerpo se engarza con agregados de proteína β -amiloide, incluidos los oligómeros solubles y las fibrillas insolubles, pero no con monómeros solubles de proteína β -amiloide (1 \rightarrow 42). Es decir, cuando el anticuerpo se administra como fármaco por vía endovenosa, llega hasta el cerebro y ataca de manera selectiva las formas patológicas de proteína amiloide. En cambio, es inocuo para las formas sanas de la proteína.

El fármaco se ha ensayado a lo largo de un año en pacientes diagnosticados de Alzheimer con deterioro cognitivo leve o demencia leve. En todos ellos, se ha confirmado con un TC cerebral la presencia de placas de amiloide. Según los resultados, cuanto mayor es la dosis del fármaco, más se reduce la cantidad de beta-amiloide patológica en el cerebro. Este efecto empieza a ser visible en el escáner seis meses después de iniciar el tratamiento y se amplifica en los meses siguientes hasta el punto de que, al terminar el estudio, apenas quedaban placas de amiloide en los pacientes que recibieron las dosis más altas. Por lo que es el primer fármaco capaz de reducir la amiloide patológica y además ofrecer una mejora cognitiva.

Sin embargo, todo esto se ha comprobado a través de un estudio pequeño diseñado para evaluar la seguridad del fármaco y para detectar un efecto farmacológico sobre los niveles de beta-amiloide en el cerebro. Por tanto, estos resultados son preliminares y deben confirmarse en estudios más amplios que, de ser corroborados, serían indicativos

de que la enfermedad de Alzheimer puede tratarse una vez iniciada la fase de demencia.
(16)(17)

ANÁLOGOS DEL GLP-1:

Los análogos del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) además de representar una opción terapéutica en los pacientes con diabetes tipo 2, sus propiedades van más allá del control estrictamente metabólico del paciente diabético. Recientemente se han puesto en marcha estudios con análogos del GLP-1 en humanos con deterioro cognitivo y EA que demuestran sus propiedades neuroprotectoras sobre el sistema nervioso central ya que reducen las placas de beta-amiloide, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria cerebral.

Las personas con niveles más bajos de insulina y receptores de insulina en el cerebro por lo general padecen de Alzheimer. Asimismo, los niveles de glucosa más altos en las están relacionados con una peor memoria, así como con un hipocampo más pequeño y una estructura del hipocampo comprometida. Al considerarse la diabetes tipo 2 un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia, deben considerarse los beneficios de los análogos del GLP-1 sobre la cognición. Del mismo modo, suponen un tratamiento prometedor para la EA.

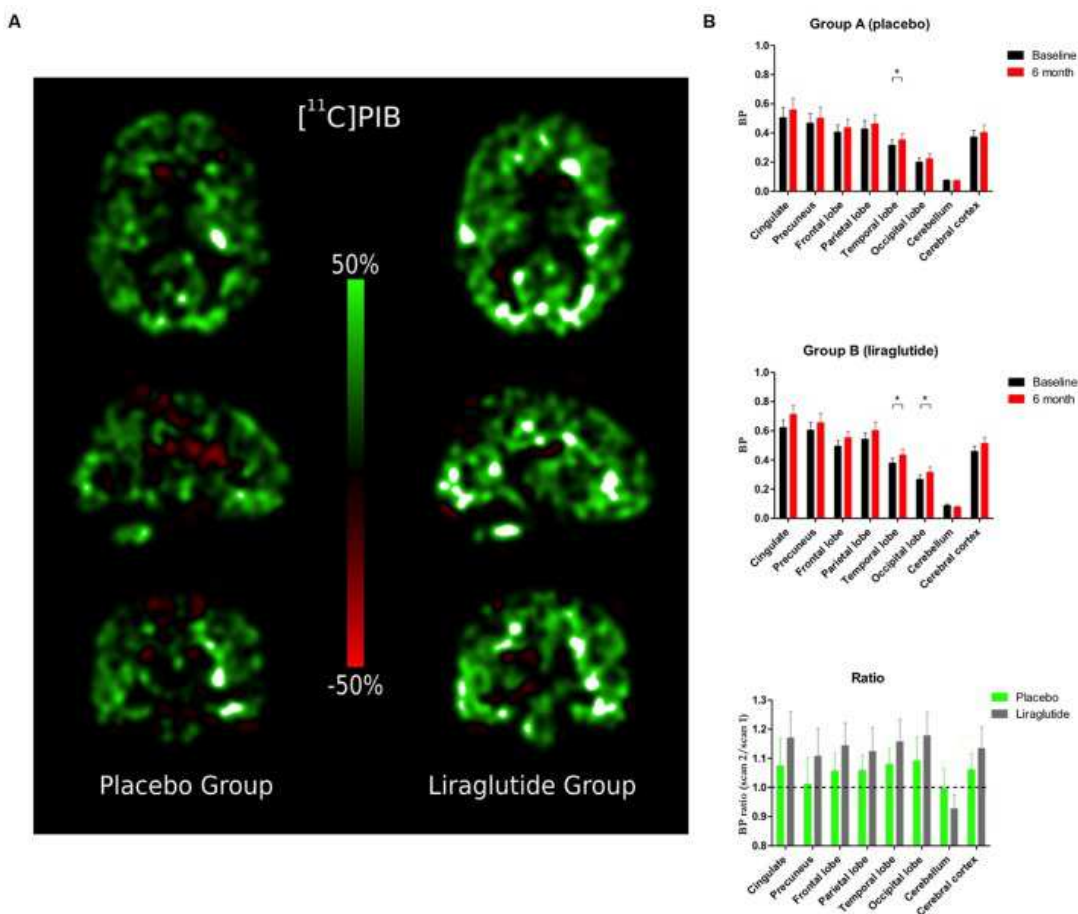
El metabolismo cerebral disminuye a medida que la enfermedad de Alzheimer empeora, pero los resultados de una prueba indican que un fármaco para la diabetes puede detener esta desaceleración. Los pacientes con EA tratados con Liraglutida, un análogo de la hormona glucagon-like peptide 1 (GLP-1), se libraron de una caída en el metabolismo de la glucosa cerebral durante seis meses. Si el aumento metabólico alteró la carga amiloide o la cognición no estaba claro debido al pequeño número de pacientes incluidos en el estudio, pero los ensayos en curso más grandes pronto podrían dar algunas respuestas.

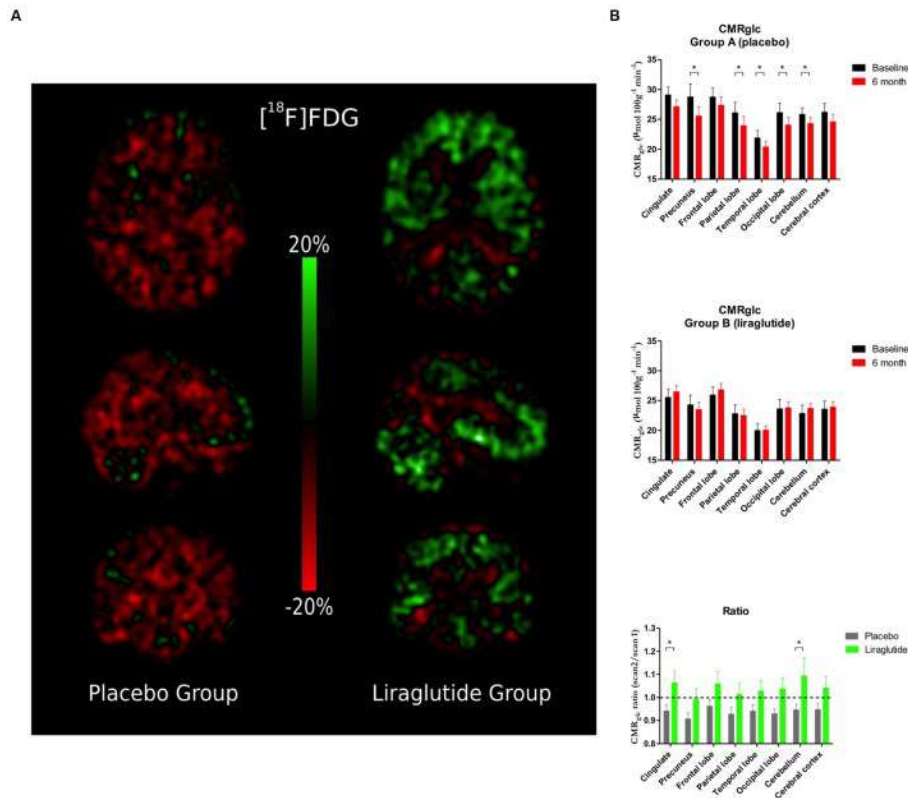
En modelos animales, los análogos de GLP-1 promovieron la supervivencia neuronal, potenciaron la función sináptica, inhibieron la neuroinflamación, redujeron la formación de placas amiloides y apoyaron el aprendizaje y la memoria. Se ha informado de que los fármacos mejoran el transporte de glucosa cerebral en las personas y algunos científicos

creen que los análogos de GLP-1 parecen prometedores como fármacos para combatir la neurodegeneración.

Para el estudio doble ciego y aleatorio, se reclutaron a 38 personas con EA y las asignaron al azar a tomar Liraglutida o placebo. Los investigadores utilizaron tomografías PET para medir el metabolismo cerebral de la glucosa (usando un trazador FDG) y la carga amiloide (usando PiB), y también probaron a los participantes para los cambios cognitivos utilizando la escala WMS-IV antes y después del período de tratamiento.

Sólo el metabolismo cerebral de la glucosa mostró una diferencia significativa entre el placebo y los grupos de tratamiento. El metabolismo de la glucosa se mantuvo constante durante el período de prueba de seis meses en pacientes con EA que tomaron Liraglutida, mientras que el grupo placebo mostró una reducción significativa en el metabolismo a través de varias regiones cerebrales. La carga amiloide aumentó y la cognición permaneció sin cambios en ambos grupos.





El biomarcador FDG PET se correlaciona bien con la actividad cerebral, la función y la progresión de la enfermedad, por lo que si se ve un cambio en ese parámetro, realmente significa algo.

La corta duración del ensayo, así como la inclusión de pacientes que ya tenían una deposición amiloide significativa y déficits cognitivos, hizo improbable que se hubiera observado un beneficio en esos resultados. Sin embargo, el hecho de que los investigadores vieran un efecto sobre el metabolismo de la glucosa es alentador.

Los investigadores tendrán que esperar los resultados de ensayos en curso más grandes antes de sacar conclusiones sobre el efecto de los análogos de GLP-1 sobre la carga amiloide o la cognición. Uno de esos ensayos está midiendo los efectos de la Liraglutida en el metabolismo de la glucosa cerebral, así como biomarcadores del LCR en más de 200 personas con EA temprana durante un año. También se está llevando a cabo un ensayo similar utilizando Exendina-4, otro análogo de GLP-1. (18)(19)

ANTIOXIDANTES POLIFENOLICOS

El efecto dañino de los radicales libres y de las especies reactivas de oxígeno (ROS) que provienen del metabolismo celular aeróbico, normalmente es prevenido por el sistema antioxidante. Sin embargo un desbalance en el mecanismo de defensa antioxidante así como la sobreproducción de radicales libres o la exposición a éstos desde el ambiente lleva a Estrés Oxidativo (EO) (exceso de ROS). El EO puede hacer daños en biomoléculas esenciales como proteínas, DNA, y lípidos pudiendo causar lesiones celulares y muerte y exacerbar algunas enfermedades asociadas a la edad como el cáncer, la enfermedad cardiovascular, diabetes y neurodegeneración. Por otra parte, la interrupción de vías metálicas homeostáticas por ROS lleva a niveles de calcio intracelulares aumentados que causan muerte celular neuronal.

El principal efecto del EO en EA es la promoción de la formación de A β , la cual pertenece a un grupo de proteínas que capturan iones metálicos redox ocasionando una reacción química tóxica, responsable de los efectos neurotóxicos en EA, que lleva a la reducción de los iones metálicos, producción de H₂O₂ y finalmente generación de radicales libres OH• tóxicos. La inhibición del daño oxidativo constituye un punto fundamental contra la adquisición de desórdenes neurodegenerativos.

En el tratamiento de EA se buscan agentes terapéuticos contra la pérdida neuronal ocasionada por procesos de EO. Entre estos agentes se encuentran los antioxidantes naturales capaces de neutralizar radicales libres y ROS, y a la vez de secuestrar iones metálicos asociados con placas neuronales. Por esto, se ha descrito la terapia antioxidante como una nueva estrategia neuroprotectora. Los antioxidantes biológicos son moléculas naturales que pueden prevenir la formación incontrolada de radicales libres y especies ROS o inhibir sus reacciones con estructuras biológicas. Indirectamente agentes quelantes de metales redox ejercen una acción antioxidante, previniendo su acción en la generación de radicales libres.

Los polifenoles pueden actuar en terapias antioxidantes para EA no solo como eliminadores o secuestradores de radicales libres y especies ROS sino también a través de diferentes propiedades como asociación molecular con proteínas pro-oxidantes y como quelantes de iones metálicos Fe³⁺, Al³⁺, Cu²⁺. Los polifenoles han mostrado

gran potencialidad en el tratamiento de EA y la exposición de las células a ellos parece resultar en tres respuestas relacionadas con auto producción de ROS. Estas respuestas dependen de la concentración y de la naturaleza prooxidante de los polifenoles. Una exposición suave causa estrés oxidativo suave y activa el sistema antioxidante celular. Una exposición de intermedia a alta, arrolla gradualmente el sistema antioxidante defensivo e induce muerte celular apoptótica. Una exposición muy alta rápidamente sobrepasa las defensas antioxidantes y causa muerte celular por necrosis.

El polifenol (-)-epigalo catequin -3-galato (EGCG) es un flavonoide tipo 3-flavanol que pertenece a la familia de las catequinas. Su capacidad antioxidante se debe a la habilidad para regular las enzimas antioxidantes y atrapar o eliminar especies ROS. EGCG es un buen candidato como agente neuroprotector en el tratamiento de EA. No obstante existen limitaciones para un transporte eficiente a través de la barrera hematoencefálica por su pobre biodisponibilidad, especialmente cuando es administrado por vía oral. Factores tales como temperatura, luz, pH del estómago, procesos enzimáticos, tiempo de absorción restringida y transporte insuficiente limitan los atributos de un medicamento como EGCG.

Con respecto a la quelación de metales, se postuló que podría tener beneficios en pacientes con EA a través de la inhibición de la deposición de Al, Cu, Zn en el cerebro y/o inhibición de Fe para catalizar la formación de radicales hidroxilo tóxicos. Hay una evidencia creciente con relación a los lazos entre la di-homeostasis metálica en el cerebro y la aparición y progreso de EA. En etapas tempranas de EA, las concentraciones de Fe, Cu, y Zn son elevadas, y por lo tanto sería útil la acción de un quelante que disminuyera sus niveles, como también en etapas avanzadas un quelante para iones Al³⁺. En cambio, en EA avanzado y severo el uso de quelantes puede llevar a una disminución de los elementos metálicos divalentes esenciales y empeorar la patología. Se debe establecer más sistemáticamente la deposición progresiva de metales con relación a la severidad de EA, lo cual determinará la posibilidad terapéutica de un quelante dependiendo del caso. Se ha visto que el quelante antibiótico CQ (5-cloro-7 iodo-8 hidroxiquinolina), el cual es específico para Cu y Zn, puede inhibir la acumulación de A β y disminuir la declinación cognitiva, siendo de beneficio significativo en EA y pudiendo presentar dos efectos principales: como quelante y como antiamiloidogénico. La capacidad antioxidante de los polifenoles, y en particular del

EGCG, también depende de su capacidad como quelante de metales tóxicos redox, previniendo su acción productora de ROS y a la vez reduciendo la carga metálica, considerada posible causa de EA. EGCG actúa como quelante relativamente potente de Fe y Cu. La quelación con Fe, puede tener efecto en el tratamiento de EA. Sin embargo para confirmar esta hipótesis se requiere mayor investigación conectada a resultados clínicos.

En definitiva, el EO es un rasgo patológico común a muchas enfermedades neurológicas. La producción de ROS es el principal mecanismo envuelto en el desbalance redox celular. Los antioxidantes protegen las células contra los ROS, por lo que han sido considerados como agentes terapéuticos atractivos para contrarrestar el daño neuronal. Para el tratamiento de enfermedades neurológicas, el uso de compuestos capaces de modular la producción ROS o capaces de impulsar la maquinaria de defensa antioxidante endógena constituyen una aproximación para combatir el EO en el sistema nervioso central. (20)

MUSICOTERAPIA

Recientemente se está empezando a instaurar en diferentes hospitales, residencias, centros y asociaciones, la musicoterapia como una posible alternativa para tratar un gran abanico de patologías.

La musicoterapia tiene como fin obtener beneficios fisiológicos, sociales, psicológicos e intelectuales de los pacientes a los que se les aplica, por lo tanto su utilización en demencias tipo Alzheimer, resulta ser una alternativa prometedora, aunque no se conocen todavía muchos datos de su eficacia. En cualquier caso, por lo publicado hasta el momento, se sabe que sí genera una mejora en cualquier individuo, ya que disminuye la depresión, la ansiedad que está asociada a un estado de estrés negativo, y aumenta el bienestar. En cuanto a la medida de esa mejora, existen alternativas biológicas como cuantificar el nivel de cortisol, alfa amilasa o inmunoglobulina A en saliva u orina pero, a pesar de que no son invasivas, estas técnicas si pueden aumentar el nivel de estrés de este tipo de paciente, por lo que se han planteado otras alternativas que no generen esa situación que podría variar el estado emocional y por tanto el resultado de lo que se pretende medir. Una alternativa podría ser la realización de una batería de preguntas que

se encuadren en cuestionarios estandarizados. Estas preguntas deberían ser realizadas por los propios trabajadores del centro, de modo que los pacientes no se encontrasen desubicados. Para esto, previamente deberán ser aleccionados por los encargados de la investigación para conseguir que las preguntas no parezcan un interrogatorio, si no que se trate de una conversación coloquial, consiguiendo un ambiente de seguridad y confort para el enfermo.

Las conclusiones que se obtienen son que los beneficios de un protocolo corto de musicoterapia aplicado en pacientes con Alzheimer de grado leve son altamente satisfactorios, ya que se consigue disminuir en la mayoría, la depresión y la ansiedad relacionadas con el estrés, y aumenta su nivel de felicidad. Este hecho se puede poner de manifiesto de un modo eficaz, y nada invasivo ni perjudicial, con cuestionarios estandarizados. En concreto en este estudio se han empleado el de HADS y el de MOOD, que se muestran como una buena herramienta para cuantificar estas mejorías, aunque en un futuro se deben de replicar este tipo de estudios pero con una muestra poblacional mayor, profundizando de este modo en los beneficios de estas terapias. (21)



LA ESTIMULACIÓN CON FRECUENCIA GAMMA ATENÚA LA CARGA AMILOIDE Y MODIFICA LA MICROGLÍA:

Se ha encontrado una relación directa entre la exposición al parpadeo de luces LED, en una frecuencia específica, y la reducción de placas beta-amiloides en el córtex visual de un grupo de ratones.

La evidencia aporta que una hora de estimulación visual en hipocampo, con oscilaciones gamma a 40 hercios, puede reducir a la mitad los niveles de proteínas beta-amiloides en el córtex de ratones en etapas tempranas de desarrollo del Alzheimer, aunque eventualmente estos niveles vuelven a su estado original en 24 horas. Si bien es observable un “efecto rebote” en este prototipo de tratamiento, estos hallazgos son apenas el principio para dar con métodos de intervención clínica no invasivos y accesibles para la mayoría de las personas.

El próximo gran paso será examinar los efectos de la estimulación visual en pacientes con Alzheimer y verificar lo provechoso del tratamiento. Es un gran desafío considerando que muchas de las cosas que han funcionado para ratones han resultado no funcionar para los humanos, no obstante se insiste en que hallar una respuesta similar al tratamiento en seres humanos sería un hecho extraordinario y permitiría que muchas personas diagnosticadas con la enfermedad se vieran beneficiadas.

Modo de acción del tratamiento: Después de la estimulación gamma, el proceso para la generación de beta-amiloides reduce su actividad; además, las oscilaciones gamma mejoran la capacidad del cerebro para eliminar las proteínas beta-amiloides, lo cual normalmente es el trabajo de las células de la microglía. En los pacientes con Alzheimer, las células de la microglía se vuelven muy inflamatorias y secretan sustancias químicas tóxicas que hacen que otras células cerebrales se enfermen cada vez más. Sin embargo, cuando los ratones fueron expuestos a las oscilaciones gamma, sus células de la microglía cambiaron morfológicamente y se volvieron más activas en el proceso de eliminación de las proteínas beta-amiloides. (22)

DISCUSIÓN:

De todas las demencias, la más común es la Enfermedad de Alzheimer, por lo que es necesario disponer de herramientas neuropsicológicas que faciliten su diagnóstico temprano. Entre ellas, se ha visto que las chaperoninas inhiben la formación de estructuras mal plegadas impidiendo la formación de fibras amiloides. También, los compuestos derivados del naftaleno son unos prometedores radiofármacos para el diagnóstico. En cuanto a los tests, la combinación de ítems de memoria y lenguaje, crean una prueba sensible para los estadios iniciales de la enfermedad. Para estos estadios tempranos, las puntuaciones de SPARE-AD son buenas biomarcadoras de imagen. Dentro de los biomarcadores, también tenemos el YKL-40, un biomarcador de inflamación que se encuentra en el líquido cefalorraquídeo y se presenta más aumentado de lo normal en los cerebros con Alzheimer, ya que la inflamación está muy relacionada con los marcadores de daño neuronal. Por ello, los AINEs, los cuales reducen el riesgo relativo de padecer Alzheimer, pueden ser utilizados tanto para el diagnóstico como para su tratamiento. Además, la Tomografía de Coherencia Óptica también se presenta como biomarcador para el diagnóstico precoz, midiendo el grosor macular y la capa de fibras nerviosas de la retina. Otro descubrimiento son los niveles reducidos de A β 1-42 junto con altos niveles de t-tau o p-tau, signo de progresión a Alzheimer. Por último, cabe destacar los mecanismos compartidos entre la Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, el cual posee una alta incidencia de demencia, así, un biomarcador de la EA puede identificar también a los pacientes con Parkinson y demencia con alta precisión.

La eficacia limitada de los fármacos actuales y la necesidad de agentes terapéuticos capaces de modificar el curso de la enfermedad, han impulsado la exploración de otros campos de la biomedicina. Se ha comprobado que la utilización de terapia hormonal sustitutiva no es eficaz para el tratamiento o la prevención de Alzheimer como se pensaba. Un avance importante es el uso de la inmunoterapia beta-amiloide, la cual, mediante inmunización pasiva, utiliza anticuerpos monoclonales para disminuir la carga de beta-amiloide y retardar así la progresión de la enfermedad. La mayoría de estos anticuerpos se encuentran en distintas fases de estudio, sin embargo, es de especial interés el Aducanumab. El Aducanumab es el primer fármaco capaz de reducir la amiloide patológica, siendo inocuo para las formas sanas, y proporcionar a la vez la

mejora cognitiva una vez iniciada la fase de demencia, obteniendo un mayor efecto cuanto más alta es la dosis. A su vez, los análogos del GLP-1, suponen un tratamiento prometedor en la EA ya que presentan propiedades neuroprotectoras y, al considerarse la diabetes tipo 2 un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia, deben considerarse sus beneficios sobre la cognición. Otra posibilidad de estrategia neuroprotectora es la terapia antioxidante, destacando el EGCG, el cual además posee efecto quelante de FE y CU, sin embargo, debido a sus limitaciones para atravesar la barrera hematoencefálica todavía se encuentra en estudio. También existe el quelante antibiótico CQ con capacidad antiamiloidogénica. Respecto a las terapias, se ha descubierto el efecto beneficioso de la musicoterapia sobre el Alzheimer de grado leve, ya que se consigue disminuir en la mayoría, la depresión y la ansiedad relacionadas con el estrés, y aumenta su nivel de felicidad. Por último, se ha visto en ratones que una hora de estimulación visual en hipocampo, con oscilaciones gamma a 40 hercios, puede reducir a la mitad los niveles de beta-amiloide y además las células de la microglía cambian morfológicamente volviéndose más activas en el proceso de eliminación de las proteínas beta-amiloides, aunque esto todavía tiene que probarse en humanos.

CONCLUSIÓN:

Dada la alta prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer, la cual va a ir en aumento, y al impacto que esta patología produce, es de gran relevancia la continua búsqueda de nuevos tratamientos así como de un diagnóstico más temprano que permita poder retrasar su progresión o incluso frenarla a tiempo. Durante los últimos años, como hemos visto a lo largo de esta revisión, se ha investigado mucho en estos dos aspectos tan esenciales, llegándose a numerosos descubrimientos muy beneficiosos para las personas que padecen la enfermedad. Sin embargo, todavía queda mucho camino por delante, mucho que estudiar e investigar, para que la devastadora Enfermedad de Alzheimer deje de tener esa irreversibilidad que hasta ahora la ha caracterizado y para que tanto las personas que la padezcan, como su entorno, tengan una mayor calidad de vida. Todo esto podría cambiar la vida de muchas personas.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Barrera-Ocampo A, Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease?. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(4): 203-12
- (2) Martín Fidel Romano, Maria Daniela Nissen, Noelia Maria Del Huerto Paredes Dr. Carlos Alberto Parquet. Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. Noviembre 2007; N° 175
- (3) Llibre Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. *Ann Psychiatr Basic Clin Neurosci* 1997; 7:2-7.
- (4) Ferlisi A, Dominguez LJ, Vernuccio L, Sutera L, Bue AL, Di Prima A, Picciolo V, Giambartino T, Barbagallo M. Current therapeutic approach in patients with Alzheimer disease. *Recenti Prog Med*. 2007 May;98(5):293-301.
- (5) Bandyopadhyay B, Li G, Yin H, Kuret J. Tau aggregation and toxicity in a cell culture model of tauopathy. *J Biol Chem*. 2007 Jun 1; 282(22):16454-64.
- (6) Martínez-Rivera M, Menéndez-González M1, Calatayud MT, Pérez-Piñera P. Biomarcadores para le Enfermedad de Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas. *Archivos de Medicina* 2008, 4(3):3
- (7) Chryslaine Rodríguez - Tanty , Suchitil Rivera - Marrero , Marquiza Sablón - Carrazana , Alberto Bencomo Martinez , Alejandro Perera Pintado y Anaís Prats Capote. Nuevos compuestos, afines a las placas β -amiloideas, para el manejo potencial de la Enfermedad de Alzheimer. [*Plos One*. 2015; 10(9): e0135292]
- (8) F. Cuetos-Vega a, M. Menéndez-González b, T. Calatayud-Noguera c. Descripción de un nuevo test para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. [*REV NEUROL* 2007; 44: 469-74]
- (9) Christos Davatzikos, Xiao Da. SPARE-AD Scores from UPENN/SBIA: MRI-based biomarker of AD and MCI. *Rev* Jan 31 201
- (10) Muszyński P, Groblewska M, Kulczyńska-Przybik A, Kułakowska A, Mroczko B. YKL-40 as a potential biomarker and a possible target in therapeutic strategies of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Feb 8.
- (11) Kjaergaard AD, Johansen JS, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Role of inflammatory marker YKL-40 in the diagnosis, prognosis and cause of

- cardiovascular and liver diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016 Dec;53(6):396-408. doi: 10.1080/10408363.2016.1190683. Epub 2016 Jun 8.
- (12) Arnerić, Stephen P., Batrla-Utermann, Richard Beckett, Laurel Bittner, Tobias Blennow, Kaj Carter, Leslie Dean, Robert Engelborghs, Sebastiaan Genius, Just Gordon, Mark Forrest Hitchcock, Janice Kaplow, June Luthman, Johan Meibach, Richard Raunig, David Romero, Klaus Samtani, Mahesh N. Savage, Mary Shaw, Leslie Stephenson, Diane Umek, Robert M. Vanderstichele, Hugo Willis, Brian Yule, Susan. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: A View of the Regulatory Science Qualification Landscape from the Coalition Against Major Diseases CSF Biomarker Team. *Journal of Alzheimer's Disease* 55 (2017) 19–35
- (13) Gimenez-Castejon, DGomez-Gallego, MMartinez-Martinez, MLDudekova MLajara-Blesa J. ¿Hasta dónde llega la precocidad de la tomografía de coherencia óptica en el deterioro cognitivo?. [REV NEUROL 2016; 63:5-10]
- (14) SEME [Internet]. Dr. Santiago Palacios Gil-Antuñano. Disponible en: http://www.seme.org/area_pro/textos_articulo.php?id=13
- (15) Darryl Potyk. Treatments for Alzheimer Disease. *South Med J.* 2005;98(6):628-35. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/507361>
- (16) La Vanguardia [Internet]. Barcelona: Josep Corbella 31/08/2016 [Actualizado a 01/09/2016] Disponible en: <http://www.lavanguardia.com/ciencia/20160831/4121823833/farmacoaducanumab-frena-deterioro-cognitivo-amiloide-alzheimer.html>
- (17) James Ferrero, Leslie Williams, Heather Stella, Kate Leitermann, Alvydas Mikulskis, John O'Gorman, Jeff Sevigny. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2 (2016) 169-176.
- (18) García-Casares N, García-Arnés JA, Gómez-Huelgas R, Valdivielso-Felices P, García-Arias C, González-Santos P. Los análogos del GLP-1, una estrategia prometedora en la enfermedad de Alzheimer. [REV NEUROL 2014;59:517-524]

- (19) Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, Møller A, Hansen SB, Vang K, Rodell A, Brændgaard H, Gottrup H, Schacht A, Møller N, Brock B, Rungby J. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:108. Epub 2016 May 24 PubMed.
- (20) Grupo de Investigación Ciencia de los Materiales, Instituto de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Estrategias de investigación para el tratamiento de Alzheimer con antioxidantes polifenólicos. *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat.* 40(157):608-620, octubre-diciembre de 2016.
- (21) José Enrique de la Rubia Ortí, Paula Sancho Espinós y Carmen Cabañés Iranzo. Impacto fisiológico de la musicoterapia en la depresión, ansiedad, y bienestar del paciente con demencia tipo Alzheimer. Valoración de la utilización de cuestionarios para cuantificarlo. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education* 2014, Vol. 4, N° 2 (Págs. 131-140).
- (22) Hannah F. Iaccarino, Andrii Rudenko, Fan Gao, Tyler Z. Gillingham, Hansruedi Mathys, Jinsoo Seo, Oleg Kritskiy, Fatema Abdurrob, Chinnakkaruppan Adaikkan, Rebecca G. Canter, Richard Rueda, Emery N. Brown, Edward S. Boyden & Li-Huei Tsai. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* [Internet]. Diciembre 2016. Volumen 540. Disponible en: https://www.nature.com/articles/nature20587.epdf?referrer_access_token=pyyr38KtVDEOD4S7AKr1iNRgN0jAjWel9jnR3ZoTv0OCRcndzN5g0hPQFhNJ-2kcPBS59Xvqg2e0XubCZX5MCnVVw8nfR2SfE43Q8-tCPrYVgfUA-0LTluKCtq68zSrp2W167mkh9tjtvowzgwXoO5vIAyReOepRUoAi2kFgb00f95-jt4iA9dMaGFSgMSte&tracking_referrer=www.bbc.com

