

Objetivo en el mal de Alzheimer: tratar sin síntomas

Las terapias deben llegar en las fases preclínicas de la enfermedad para resultar significativamente eficaces

MADRID
SONIA MORENO
soniamb@diariomedico.com

La comunidad científica esperaba resultados positivos, no muy grandes pero sí significativos, de los dos ensayos internacionales sobre más de 2.000 pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer que evaluaban el efecto de sendos anticuerpos frente a la proteína beta-amiloide. Ambos analizaban en fase III la acción de los fármacos sobre la función cognitiva. Los resultados en el caso de bapineuzumab son descorazonadores; el ensayo sobre solanezumab también ha sido negativo, aunque aún se analizan datos que podrían albergar un resquicio halagüeño.

De estas expectativas desinfladas se colige que los tratamientos se administran tarde. Por eso, el enfoque en la investigación en Alzheimer se centra más que nunca en la búsqueda de biomarcadores de las fases preclínicas de la enfermedad. De hecho, en 2013 se iniciarán tres grandes ensayos en esa dirección; además, uno de esos estudios se llevará a cabo en sujetos con riesgo de la forma esporádica de la enfermedad, la que afecta al 99 por ciento de los enfermos (ver cuadro).

BIOMARCADORES

El empleo de biomarcadores precoces se circunscribe a la investigación. Como explica Albert Lleó, responsable de la Unidad de Memoria en el Servicio de Neurología del Hospital San Pablo, de Barcelona, "no se aplican en la rutina asistencial. Si hay estudios de investigación que buscan a personas que puedan tener los signos preclínicos de la

afección". Uno de ellos es el estudio *Signal*, un multicéntrico en el que participan hospitales de Madrid, Barcelona, Cantabria, Sevilla, Murcia y Navarra, para el que está previsto reclutar a sujetos sin síntomas, síntomas de pérdida de memoria subjetivos o bien con deterioro cognitivo leve. El proyecto está integrado en la red CiberNED, que ha celebrado recientemente su IV Foro en Madrid.

Es previsible que el análisis del líquido cefalorraquídeo forme parte de la clínica rutinaria en determinados sujetos con sospecha de la neurodegeneración

"En esa cohorte estudiaremos con detalle los cambios que acontecen en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en fases tempranas. Además, relacionaremos las variaciones observadas en el LCR con las resonancias

magnéticas". Ya se han reclutado 65 pacientes de los 300 que formarán la cohorte. Los primeros resultados se presentarán en septiembre del próximo año.

El Hospital San Pablo centraliza el análisis de las muestras de LCR, cuya recogida está protocolizada. Existe una amplia evidencia por otros trabajos de que los niveles de la proteína beta-amiloide descienden antes de que aparezcan los primeros síntomas, pero en este estudio los investigadores observarán los cambios en diferentes proteínas implicadas en el procesamiento del beta-amiloide. Para Lleó, el análisis del LCR es el futuro: "Dentro de unos años este tipo de pruebas formará parte de la práctica habitual en determinados sujetos con sospecha de la enfermedad neurodegenerativa".

Mientras se avanza en el conocimiento biológico de la enfermedad, los médicos optimizan los tratamientos disponibles. Adrián Arés,

¿LOGRARÁN EVITAR LA DEMENCIA?

En 2013 se ponen en marcha tres ensayos donde se administrarán tratamientos en pacientes sin síntomas clínicos.

API (Iniciativa de Prevención de Alzheimer)

Participan trescientos miembros de familias colombianas afectados por Alzheimer genético; entre ellos, cien son portadores de mutaciones en el gen *PSEN1*. Seguirán un tratamiento con crenezumab (Genentech). El objetivo primario es

el impacto en la función cognitiva; el secundario, la identificación de biomarcadores, incluidos la acumulación de proteína beta-amiloide y la atrofia cerebral detectadas por neuroimagen.

DIAN (Red de Alzheimer Predominantemente Hereditario)

Incluye a 240 miembros de familias con Alzheimer precoz; 60 de ellos tienen mutación en tres genes. Utilizará una combinación de gantenerumab (Roche), solanezumab (Lilly), y un tercer fármaco, probablemente un inhibidor de la beta-secretasa. En una fase inicial se utilizarán biomarcadores para identificar a los fármacos más prometedores con los que continuar un seguimiento que evalúe los efectos cognitivos.



Una de las familias, de Oklahoma, que participa en el DIAN.

A4 (Tratamiento anti-amiloide de Alzheimer asintomático)

Reclutará a 1.500 mayores sanos con signos preclínicos de Alzheimer, a los que se administrará una terapia anti-amiloide que se espera determinar hacia diciembre de este año (podría ser bapineuzumab o solanezumab, a pesar de sus malos resultados en fases más avanzadas). El objetivo primario es determinar el impacto cognitivo del tratamiento; el secundario, biomarcadores.

Fuente: Science

neurólogo del Complejo Asistencial Universitario de León, así lo ha expuesto en el último Congreso Nacional de Alzheimer, en San Sebastián: "Según varios estudios llevados a cabo por las sociedades científicas internacionales, en lo referente al tratamiento farmacológico se extrae que los medicamentos ahora empleados, como donepezilo, rivastigmina y galantamina, no pro-

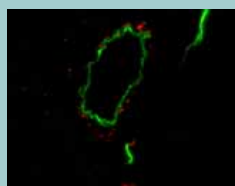
longan la supervivencia del paciente pero sí mejoran aspectos cognitivos y conductuales. Por eso, ante la duda de suspender un tratamiento, se aconseja no hacerlo". Arés también alude a que la administración precoz es clave, y hace hincapié en el tratamiento preventivo de los factores de riesgo, como hipertensión, sedentarismo, diabetes y tabaquismo para luchar contra la prevalencia.

MÁS ESTRATEGIAS

Otra vía ensayada para frenar el deterioro cognitivo es la propuesta por Andrés Lozano, neurocirujano del Hospital Toronto Western. A su paso por España, en una reunión de psiconeurofarmacología geriátrica, en Sevilla, ha anunciado el inicio de la fase II de un estudio multicéntrico sobre electroestimulación, a tenor de los buenos resultados obtenidos en la fase I. También se ultima el ensayo sobre plasmáferesis e inmunoglobulina respaldado por Grifols y coordinado desde el Hospital Valle de Hebrón y la Fundación ACE, en Barcelona.

La vía de la 'diabetes tipo 3'

Una hipótesis propone que la enfermedad de Alzheimer se produce por un desajuste metabólico de las neuronas. Desde hace tiempo se investiga si la resistencia cerebral a la insulina podría ser consecuencia de una resistencia previa al factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1). De confirmarse, vincularía diabetes y enfermedad de Alzheimer. Algunos científicos que trabajan en esta línea han acuñado el término de *diabetes tipo 3* para referirse al Alzheimer.



Vasos cerebrales (verde) rodeados por péptidos beta-amiloideos (rojo).

Ignacio Torres, investigador de la red CiberNED en el Instituto Cajal (Madrid), plantea que la enfermedad neurológica se debe a una deficiencia inicial en la acción del IGF-1 sobre la barrera hematoencefálica; muy básicamente, el desajuste de ese factor explicaría la amiloidosis. Esta semana, *Aging Cell* publica un trabajo realizado en el Instituto Salk (California) que revela acumulación de beta-amiloide en los cerebros de ratones diabéticos.

Estimulación cognitiva enriquecida

En contraste con el panorama sombrío de la farmacoterapia, el del tratamiento no farmacológico se presenta en clave optimista. Así lo destaca Javier Olazarán, neurólogo del Hospital Gregorio Marañón (Madrid), que en el Congreso Nacional de Alzheimer ha puesto sobre la mesa resultados positivos de la estimulación cognitiva global. Una revisión sistemática internacional promovida por la Fundación María Wolff confirma que el abordaje mejora la cognición, afectividad y conducta, lo que también redundará en los cuidadores. En ellos los programas de asesoramiento logran retrasar la institucionalización.