

(viernes 14 de diciembre de 16:00h a 17.00H)

PROYECTO COHORTE ANDALUCÍA para familiares de personas con Alzheimer.

Proyecto que nace dentro de FARA (Fundación Alzheimer Research Andalucía) una entidad que nace de la iniciativa privada gracias al empuje y decisión de Carmen Perea, abogada y empresaria, que está sufriendo los estragos que provoca esta enfermedad en una familia, en la figura de su madre diagnosticada de Alzheimer. Y gracias a la inestimable ayuda y guía del Dr. Félix Viñuela, que todos conocéis.

Fundación, sin ánimo de lucro, que tiene como único objetivo **la investigación en el diagnóstico precoz de la EA.** En principio, esta fundación, solo se plantea para los próximos tiempos la creación de una COHORTE en Andalucía de familiares de PRIMER GRADO de enfermos diagnosticados de EA u otro tipo de demencias. FARA tiene ya, gracias al esfuerzo económico de Carmen y su familia, su primera sede en Sevilla.

Antes de explicar la tarea que nos hemos propuesto desarrollar con este proyecto, intentare exponer de manera sencilla, porque proyectos como este son importantes.

Como todos sabéis la demencia tipo Alzheimer es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso que se describe clásicamente como una demencia cuyo sustrato morfológico se caracteriza por la presencia masiva de dos lesiones, denominadas degeneración neurofibrilar u ovillos neurofibrilares, y placas seniles o placas amiloides distribuidas por todo el cerebro, que dan lugar a la muerte a la desaparición neuronal y de sinapsis.

La enfermedad de Alzheimer afecta progresivamente a la corteza entorrinal y transentorrinal, el hipocampo, las regiones profundas del lóbulo temporal, la amígdala, el núcleo de Meynert, los núcleos del tronco del encéfalo y prácticamente a toda la neocorteza. Se entiende que esta afectación progresiva ocurre durante muchos años, de 10 a 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas. En las primeras fases o estadios es asintomática, en estadios medios da lugar a un deterioro cognitivo y ya en estadios avanzados se desarrolla una demencia.

Este aspecto de la enfermedad silente en la mayor parte de su desarrollo, es fundamental porque es en este periodo cuando se producen los cambios fundamentales que llevarán al deterioro cognitivo y a la demencia en estadios posteriores. Y nos plantea una entidad nosológica conocida como **EA prodrómica o preclínica**, que se podría entender de dos maneras; **1ª)** Referirse a sujetos que presentan la enfermedad pero que todavía están cognitivamente intactos, no presentando alteraciones cognitivas detectables con las baterías neuropsicológicas estándar, por lo que el diagnóstico recaería enteramente en la positividad de determinados biomarcadores. Y **2ª)** Como fase prodrómica de la EA se puede también entender cuando se establece la sospecha o la queja más o menos justificada, más o menos subjetiva, de sujetos que refieren, sobre todo frecuentemente, una amnesia o pérdida de memoria episódica de evocación, típica de la afectación mesial temporal. O en otras ocasiones, se quejan de un ligero trastorno del lenguaje, normalmente falta de palabra, o bien una alteración apráxica o sintomatología visuoespacial. Planteándonos también una posible EA, cuando aparece un cuadro focal cortical, aunque sea leve y sobre todo si se aprecia una de lenta evolución.

Además de los síntomas cognitivos prodrómicos, los pacientes o casi más frecuentemente su familia, pueden manifestar leves alteraciones psicoconductuales, en especial; apatía, depresión, ansiedad e irritabilidad.

Otras veces siendo la capacidad funcional absolutamente normal, pueden manifestar solo una leve dificultad o torpeza para realizar las actividades más avanzadas de la vida cotidiana que venían realizando sin problema.

*Signo de la perplejidad... (casos).

Actualmente en la práctica clínica diaria ante una sospecha de este tipo, además de una anamnesis detallada, una exploración clínico-neurológica y los test neuropsicológicos por neuropsicólogo (a los que no siempre tenemos acceso, ya que no están contemplados en los convenios o pólizas de las aseguradoras médicas), también realizamos unos estudios complementarios paraclínicos que pudiéramos llamar **obligatorios** como un análisis de sangre (Fª, recuento, VSG, Hto, Hb, glucemia, urea, bioquímica hepática, TSH, Vit B12, Ac. Fólico...) y un TAC craneal sin civ.

Y otras que podemos llamar **opcionales**:

- RMN cerebral sin gadolinio con especial atención a la región medial temporal en cortes coronales en T1. Para apreciar una posible atrofia mesial temporal.
- SPECT de perfusión cerebral o PET convencional con glucosa marcada. Donde apreciaríamos una hipoperfusión o un hipometabolismo parieto-occipital.
- Determinación de Tau, P-Tau y beta A-42 en LCR. Donde habría un aumento de *Tau* y *P-Tau* y una disminución del péptido *betaA-42*. *Técnica que está tomando mucho protagonismo en los estudios de deterioro cognitivo ya que es la única que nos permite cuantificar simultáneamente amiloidosis y neurodegeneración. Técnica que requiere una infraestructura un coste económico relativo.*
- Estudio de depósito amiloide y neurodegeneración mediante PET específico ... los modernos estudios en vivo que demuestran la deposición de amiloide y de las degeneraciones neurofibrilares. Como el PET FDG biomarcador de neurodegeneración y el PET FBB trazador de amiloide.

Otros biomarcadores; RMI funcional (mide la conectividad funcional), RMI con tensor de difusión (mide la integridad de la microestructura de la sustancia blanca), espectrometría por resonancia magnética (mide las alteraciones de distintos metabolitos cerebrales), RM arterial spin labeling (mide alteraciones precoces en flujo sanguíneo cerebral) ...Técnicas que se encuentra en fase de desarrollo inicial y necesitan más estudios que permitan refrendar su valor diagnóstico y pronóstico.

* Esta sospecha diagnóstica de EA prodrómica será obviamente más firme si los marcadores diagnósticos expuestos y hoy existentes son positivos. Pero obviamente todas estas técnicas no son adecuadas para aplicarlas a grandes poblaciones ni en la práctica clínica diaria, algunas son caras y otras relativamente cruentas o consumen mucho tiempo.

* Osea, los biomarcadores actuales confirman la presencia de EA en pacientes que presentan un cuadro de demencia, y en este aspecto los marcadores en LCR y los métodos radiológicos han demostrado su eficacia en estudios de investigación y en la práctica clínica diaria. Pero estos mismos marcadores como factores predictivos de la EA, es decir, su presencia en

individuos “normales” o “de riesgo” está todavía en área de investigación. No siendo adecuados para aplicarlos a grandes poblaciones por su tremendo coste económico.

- Ante el incremento esperado en la incidencia de la EA en el futuro urge desarrollar otras pruebas más económicas, incruentas y repetibles que sean sensibles y puedan ser aplicadas a grandes poblaciones. En este sentido los **biomarcadores basados en la sangre están siendo objeto de especial interés ya que son fácilmente obtenibles y repetibles**. Permitiendo las nuevas tecnologías el análisis simultáneo de cientos de compuestos en una sola muestra. La utilidad de estos abordajes como herramienta diagnóstica para la EA preclínica está siendo objeto de intensa investigación.
- Por esto se necesitan estudios observacionales longitudinales que incluyan individuos sin deterioro cognitivo (o quizás incluyendo a individuos quejas subjetivas de memoria), con el fin de conocer en mayor profundidad la EA preclínica /prodrómica. Estudios que deben basarse en un largo seguimiento longitudinal y una batería de distintos biomarcadores, combinando los mejor validados con otros en desarrollo, que nos permitan conocer los distintos procesos fisiopatológicos presentes en la EA preclínica.

Y por esto la creación del **PROYECTO COHORTE ANDALUCIA** estudio longitudinal que pretende **identificar perfiles de riesgo de EA, para su diagnóstico lo más precoz posible, aportando su tarea para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las fases más iniciales de la enfermedad. Y encontrar tratamientos los más tempranos posibles que consigan modificar el curso de la enfermedad.**

*Las personas con un antecedente familiar de primer grado de EA, que decidieran formar por de la cohorte pasaría en primer lugar una **evaluación médica- neurológica** donde se establecerá una H.^a clínica completa con factores sociales, demográficos, genéticos, antecedentes personales y familiares, hábitos de vida, tratamientos actuales, la existencia actual o no de quejas de memoria, talla, peso, TA, medida de perímetro abdominal, exploración médica general y exploración neurológica completa. Es decir, hacer el análisis de las variables sociodemográficas, las variables clínicas y variables antropométricas y vasculares.

***Evaluación neuropsicológica**: batería neuropsicológica y psicométrica que incluya test que valoren la memoria, lenguaje, función ejecutiva, visuconstructivas, visuoperceptiva y visuoespacial. Así como otros test y escalas con variables psicológicas, de personalidad y estilo de vida, para determinar la personalidad, ansiedad, depresión, calidad de sueño, cognición subjetiva... etc. Estos están a determinar. Se podría realizar una primera sesión con un **protocolo neuropsicológico estándar** y posteriormente una segunda sesión con un **protocolo neuropsicológico ampliado**. Estos estudios neuropsicológicos se podrían realizar en la primera visita y posteriormente cada año o cada dos años.

***Toma y fraccionamiento de las muestras de sangre**: Se extraerán 6 a 10 ml de sangre venosa tras un ayuno de un mínimo de 8 horas. Se realizará un centrifugado a 2.000 g durante 10 minutos a 4°C. Se procederá a alicuotar en alícuotas de 500 microL y se clasificarán, almacenarán y se congelarán, en la colección de muestras biológicas de la fundación para

posteriores análisis en alícuotas, que permita distintos estudios genéticos y bioquímicos....Recuento celular, VSG, PCR, Tiempo de protrombina, INR, Ratio, APTT, ratio de APTT, fibrinógeno, Na, K, Ca, Cl, glucosa, HbA1c, AST, ALT, GGT, Br total, creatinina, aclaramiento estimado de la creatinina, urea, Colesterol total, LDL, HDL, TG, Vit B12, Ácido fólico, TSH, FT4, VDRL...betaA42, betaA40 libres y unidas a células... variables adicionales se podrán definir y realizar en el transcurso de los estudios y ensayos médicos en el transcurso del tiempo.

Otras líneas de investigación:

- **Flora bacteriana intestinal y su influencia en la neurodegeneración.** Número de los distintos microorganismos en heces inferido a través del análisis de su DNA y ARN. Pacientes con amiloidosis cerebral presentan un aumento en los factores de marcadores de inflamación en sangre y un perfil de la flora bacteriana con abundancia de taxones asociados a fenómenos proinflamatorios (E-coli y Shigella) en comparación con pacientes y controles negativos para amiloidosis cerebral.
- **Exploración neurooftalmológica:** anamnesis OFT, AV, TO, tomografía de coherencia óptica. Descartar patología oftalmológica y certificar la calidad de las imágenes. Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina tanto peripapilar como perimacular.
- **Resonancia magnética:** En **Inspección visual:* número de infartos de gran vaso, número de infartos lacunares, número de microhemorragias subcorticales y corticales, atrofia hipocámpica según la escala de Scheltens, leucoencefalopatía según la escala de Fazekas. Con **Resonancia estructural* se medirá el volumen hipocámpico y el volumen hipocámpico corregido por volumen intracraneal, así como el volumen de las distintas áreas de interés de sustancia gris y blanca, grosor cortical medio, grosor cortical de las distintas áreas de interés, volumen de hiperintensidad de sustancia blanca. ** Imagen por tensor de difusión.* **Espectroscopia;* niveles de N-acetil aspartato, creatina/fosfocreatina, colina, lactato, Mioinositol y glicina en cíngulo posterior. **Funcional.* **Resonancia magnética arterial Spin Labeling;* flujo sanguíneo en las distintas áreas de interés cerebrales.
- **Punción lumbar y obtención de LCR.:** que será un procedimiento voluntario, para determinar las concentraciones de AB42, Tau, P-Tau y cociente P-Tau/AB42, además de otros biomarcadores en desarrollo que puedan resultar de interés.
- **Adquisición de imágenes PET-FBB.:** PET con radiofármaco Florbetaben. Para obtención de imágenes de la densidad de la placa neurítica de beta-amiloide en el cerebro, en general y para cada una de las regiones de interés.

CARACTERISTICAS DE BIOMARCADOR IDEAL.

- 1º) **Que detecte el proceso fisiopatológico que ocurre en el SNC y a bajo coste.** Un marcador en sangre de este proceso sería lo ideal.

- 2º) **Debe de indicar la presencia de la EA y no solo un aumento del riesgo.** Ejemplo del APOE-4 (alelo 4 de la apolipoproteína) que lo poseen también personas que no desarrollaran nunca la enfermedad.

- 3º) **Debe de detectar la EA desde sus primeros estadios preclínicos.** Siendo fundamental para el inicio de las terapias, en especial si en el futuro se pudiera disponer de tratamientos de prevención secundario e incluso primaria.

- 4º) **Debe de ser sensible para detectar la progresión de la enfermedad.** Es decir, este biomarcador debe de tener buena sensibilidad para detectar la enfermedad y ser capaz de medir la severidad del proceso a medida que progresa los estadios más avanzados y severos.

- 5º) **Debe de ser sensible a la detección de los efectos de las diferentes terapias** que pudieran modificar la patología de la EA.