



**FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

**AGONISTAS DEL RECEPTOR SIMILAR  
AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1) Y SU  
POTENCIAL NEUROPROTECTOR:  
APLICACIÓN EN ENFERMEDADES  
NEURODEGENERATIVAS**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2025

**Autor:** Amira Meftah Bouhjari

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor:** Francisco Navarrete Rueda

## INDICE

Resumen.....	3
1. Introducción .....	4
1.1. Problemática actual de las enfermedades neurodegenerativas.....	4
1.1.1. Enfermedad del Alzheimer.....	4
1.1.2. Enfermedad del Parkinson.....	7
1.1.3. Limitaciones de los tratamientos actuales .....	9
1.2. Bases fisiológicas, farmacológicas y papel neuroprotector del péptido GLP-1 10	
1.3. Agonistas de GLP-1: clasificación y uso clínico actual.....	12
2. Objetivos.....	14
2.1. Objetivo general.....	14
2.2. Objetivos específicos .....	14
3. Metodología .....	15
4. Resultados: evidencia del papel del GLP-1 en enfermedades neurodegenerativas.....	18
4.1. Enfermedad de Alzheimer .....	18
4.1.1. Estudios preclínicos .....	18
4.1.2. Estudios clínicos. ....	24
4.2. Enfermedad de Parkinson.....	28
4.2.1. Estudios preclínicos .....	28
4.2.2. Estudios clínicos .....	33
5. Discusión .....	37
6. Conclusiones .....	39
7. Bibliografía:.....	40
ANEXO:.....	45

## Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP), constituyen uno de los principales retos de salud pública debido a su elevada prevalencia, progresión crónica y ausencia de terapias curativas. En este contexto, ha surgido un creciente interés por los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1R), fármacos empleados tradicionalmente en diabetes tipo 2 y obesidad que, según estudios recientes, podrían ejercer efectos neuroprotectores mediante la modulación de procesos clave de la neurodegeneración.

El objetivo de este trabajo fue analizar la evidencia preclínica y clínica disponible acerca del papel neuroprotector de los agonistas GLP-1R y su potencial aplicación en la EA y la EP. Para ello, se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed de estudios clínicos y preclínicos publicados entre 2015 y 2025. En total se incluyeron 16 artículos.

La evidencia preclínica muestra resultados consistentes: los agonistas GLP-1R reducen la neuroinflamación y el estrés oxidativo, mejoran la función y dinámica mitocondrial, potencian la señalización insulinérgica cerebral, disminuyen la acumulación de proteínas patológicas ( $A\beta$  y  $\alpha$ -sinucleína) y favorecen la supervivencia neuronal. En varios modelos animales, estos efectos se acompañan de mejoras en parámetros motores y cognitivos.

En humanos, los ensayos clínicos disponibles reflejan efectos más modestos. En EA, fármacos como liraglutida y exenatida han mostrado preservación del metabolismo cerebral de la glucosa y cambios funcionales en redes neuronales, aunque sin demostrar mejoras cognitivas concluyentes. En EP, exenatida y lixisenatida han evidenciado una desaceleración del deterioro motor, pero aún no se ha demostrado de forma definitiva un efecto modificador de la enfermedad.

En conjunto, los datos actuales respaldan el potencial de los agonistas GLP-1R como terapias emergentes en enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, se requieren estudios clínicos más amplios, de mayor duración y con biomarcadores precisos para confirmar su eficacia neuroprotectora y establecer su papel en la práctica clínica.

## **1. Introducción**

### **1.1. Problemática actual de las enfermedades neurodegenerativas**

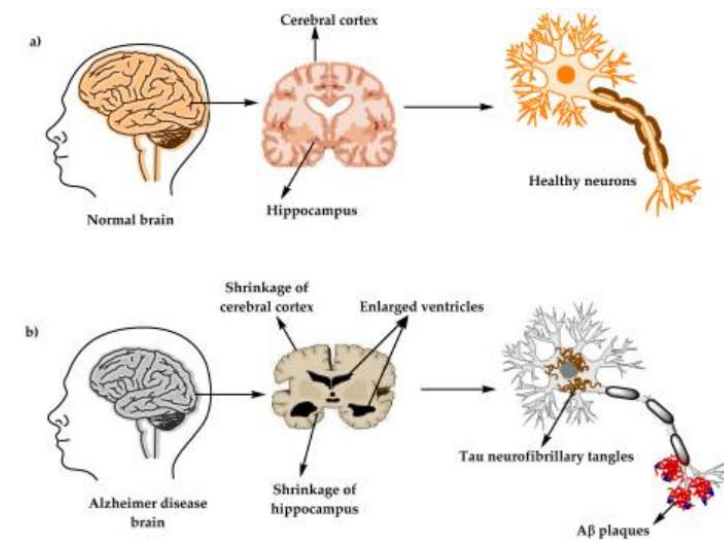
Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos que se caracterizan por la pérdida progresiva de poblaciones neuronales seleccionadas, cuyo factor de riesgo significativo para la mayoría de ellas es el envejecimiento, lo que explica el aumento en su incidencia y prevalencia en el contexto del progresivo envejecimiento poblacional a nivel mundial (1).

Las neuronas son células altamente especializadas cuya función principal es la transmisión de información a través de sinapsis, resultando esenciales para el correcto funcionamiento del sistema nervioso. La mayoría de las neuronas se originan en el cerebro, aunque se encuentran presentes a lo largo de todo el cuerpo. Durante la infancia, la neurogénesis permite la formación de la mayoría de las neuronas que posteriormente se mantendrán a lo largo de la vida adulta. Sin embargo, estas células no son inmortales, y su pérdida, junto con la disfunción de circuitos neuronales y sinápticos, conduce al fenómeno de la neurodegeneración.

La neurodegeneración representa la base fisiopatológica común a múltiples trastornos neurológicos, entre los que se encuentran; la enfermedad del Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Huntington. Todas ellas comparten características clínicas comunes: evolución crónica y progresiva, discapacidad funcional, dependencia creciente y ausencia de terapias curativas. Esto las convierte en un importante problema de salud pública a nivel global, con un notable impacto sanitario, social y económico (2).

#### **1.1.1. Enfermedad del Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de demencia y se define como una enfermedad neurodegenerativa de progresión lenta caracterizada por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares (*Figura 1*) como resultado de la acumulación del péptido beta amiloide ( $A\beta$ ) en el área más afectada del cerebro, el lóbulo temporal medial y las estructuras neocorticales (3).



**Figura 1:** La estructura fisiológica del cerebro y las neuronas en (a) un cerebro sano y (b) un cerebro con EA <sup>3</sup>.

Su inicio es sigiloso con un deterioro gradual de las funciones conductuales y cognitivas que interfiere significativamente con las actividades de la vida diaria. Esta patología no es la causante principal de la muerte de los pacientes que la padecen, pero aumenta considerablemente la vulnerabilidad a otras complicaciones que son las que suelen causar la muerte (4).

La EA presenta síntomas muy variados que dependen de la etapa de la enfermedad en la que se encuentra el paciente. Se clasifica según el nivel de deterioro cognitivo y discapacidad que se padecen, se divide en la etapa preclínica o presintomática, el deterioro cognitivo leve y la etapa de demencia, esta última se divide a su vez en etapa leve, moderada y grave.

El síntoma inicial y más común de la EA es la pérdida episódica de memoria a corto plazo y tras este, los pacientes pueden experimentar deterioro en la resolución de problemas, el juicio, la función ejecutiva y las habilidades organizativas.

Los primeros indicios de deterioro cognitivo suelen ir acompañados por alteraciones en el lenguaje y por un deterioro progresivo de las capacidades visoespaciales. En los estadios moderados y avanzados de la enfermedad, es frecuente la aparición de síntomas neuropsiquiátricos tales como apatía o episodios psicóticos. En fases más tardías se observa, además, dificultad para ejecutar tareas motoras previamente adquiridas (dispraxia), disfunciones

olfativas, alteraciones del sueño y la presencia de signos motores extrapiramidales. Finalmente, en las etapas más avanzadas, se hacen evidentes reflejos primitivos, incontinencia y una dependencia completa de los cuidadores para las actividades básicas de la vida diaria.

Los déficits cognitivos y conductuales se relacionan estrechamente con los cambios neuropatológicos de la enfermedad; por un lado, se encuentran las lesiones positivas, que son debidas a acumulaciones anormales, entre las que destacan las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares. Las placas amiloides son depósitos extracelulares de proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ), que se acumulan en regiones como el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral. Estas placas, formadas por agregados insolubles y oligómeros solubles de  $A\beta$ , desencadenan una cascada de eventos patológicos que incluyen activación de la microglía y los astrocitos, daño axonal y dendrítico, pérdida sináptica y, finalmente, deterioro cognitivo.

Los ovillos neurofibrilares están compuestos por filamentos de proteína tau hiperfosforilada, que pierde su función estabilizadora del citoesqueleto y se acumula dentro de las neuronas. Este proceso conlleva una alteración del transporte axonal y, en fases más avanzadas, la aparición de ovillos extracelulares tras la muerte neuronal (3).

Por otro lado, aparecen las lesiones negativas, relacionadas con pérdidas estructurales, que incluyen una marcada atrofia cerebral como consecuencia de la pérdida neuronal, sináptica y de neuropilo. A estos mecanismos se suman otros procesos que favorecen la neurodegeneración, como la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la disfunción de las neuronas colinérgicas (3).

La pérdida sináptica, que afecta principalmente al neocórtex y al sistema límbico, constituye uno de los eventos más relevantes en las primeras fases de la enfermedad, ya que se asocia directamente con los déficits de memoria y con la progresión clínica de la demencia. Comprender estos procesos patológicos es fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas que reduzcan la acumulación de proteínas anómalas, preserven la integridad sináptica y ralenticen el deterioro cognitivo del Alzheimer (3).

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para la EA, y el abordaje terapéutico se centra en mejorar los síntomas y ralentizar la progresión de la enfermedad. Los principales grupos farmacológicos aprobados son:

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina), que aumentan la disponibilidad de acetilcolina y mejoran transitoriamente la función cognitiva y las actividades de la vida diaria. Su perfil de seguridad es, en general, favorable, aunque pueden causar efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea) (3,4).
- Antagonistas no competitivos de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), como memantina, que reducen la excitotoxicidad glutamatérgica, mejorando la función cognitiva y el comportamiento en fases moderadas o graves de la enfermedad. Puede emplearse sola o en combinación con inhibidores de la colinesterasa (3, 4).

Además de estos tratamientos sintomáticos, se están desarrollando estrategias terapéuticas emergentes con el objetivo de modificar el curso EA de la enfermedad como los anticuerpos monoclonales anti-amiloide (lecanemab, donanemab), las vacunas anti-amiloide y terapias génicas, así como nuevos agentes entre los que se pueden destacar los agonistas del receptor similar al glucagón tipo 1 (GLP-1R), inicialmente utilizados en diabetes y que actualmente se investigan por su potencial neuroprotector (5).

### **1.1.2. Enfermedad del Parkinson**

La enfermedad del Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo complejo que aparece en la edad adulta y constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la enfermedad del alzhéimer. (6)

Su fisiopatología se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada. La degeneración dopaminérgica en las proyecciones de la SNpc hacia el núcleo estriado conlleva una disfunción en la fisiología de

los ganglios basales, lo que se traduce en las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad. (6)

Esta enfermedad se caracteriza por dos tipos de manifestaciones clínicas. Por un lado, se encuentran las manifestaciones motoras como la acinesia o lentitud de movimientos, temblor de reposo y rigidez, que son consecuencia de la pérdida de inervación dopaminérgica en el estriado. Por otro lado, se encuentran los síntomas no motores como la apatía o depresión, el deterioro cognitivo o los síntomas disautonómicos. La aparición de estos síntomas se ha relacionado con la distribución de los cuerpos de Lewy en distintas áreas del sistema nervioso siguiendo el mapa de sinucleopatía descrito por Braak y Braak. Algunos de estos síntomas no motores pueden responder a la medicación dopaminérgica, sin embargo, en el origen de otros están implicados otros sistemas neurotransmisores como la serotonina, adrenalina y acetilcolina por lo que requieren de un tratamiento específico (6).

La evaluación de la gravedad y progresión de la enfermedad se realiza habitualmente mediante la escala MDS-UPDRS (Movement Disorder Society–Unified Parkinson’s Disease Rating Scale), que permite cuantificar de manera sistemática tanto los síntomas motores como los no motores, facilitando el seguimiento clínico y la respuesta al tratamiento (7).

El tratamiento actual de la EP es esencialmente sintomático y busca restaurar la neurotransmisión dopaminérgica o compensar su déficit. Las principales estrategias farmacológicas incluyen el uso de levodopa, precursor de la dopamina, generalmente combinada con inhibidores de la dopa-descarboxilasa (como carbidopa o benserazida) y/o de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (entacapona, opicapona), que aumentan la biodisponibilidad de levodopa y reducen las fluctuaciones motoras. También se emplean agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol, rotigotina), que estimulan directamente los receptores dopaminérgicos y pueden retrasar la necesidad de iniciar levodopa en fases tempranas (7).

Asimismo, los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (MAO-B), como selegilina, rasagilina o safinamida, reducen el metabolismo de la dopamina y prolongan su efecto, mientras que fármacos como la amantadina se utilizan

como coadyuvantes para el control de discinesias. En fases avanzadas, las terapias de infusión continua de dopamina o la estimulación cerebral profunda ofrecen un control más estable de los síntomas motores (7).

Aunque estos tratamientos mejoran los síntomas motores y funcionales, no modifican el curso de la enfermedad ni previenen la pérdida neuronal progresiva. Con el tiempo, la eficacia de la levodopa disminuye y aparecen complicaciones como discinesias y fluctuaciones motoras. Además, las terapias actuales no abordan de forma eficaz la mayoría de los síntomas no motores, que tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes.

Ante estas limitaciones, la investigación actual se orienta hacia el desarrollo de estrategias terapéuticas con potencial neuroprotector capaces de ralentizar o modificar la progresión de la neurodegeneración. En este contexto, los agonistas del GLP-1R han despertado un gran interés por su posible capacidad para modular la neuroinflamación, reducir el estrés oxidativo y mejorar la función mitocondrial, mecanismos implicados en la patogénesis de la EP y, por lo tanto, con potencial efecto neuroprotector.

### **1.1.3. Limitaciones de los tratamientos actuales**

A pesar de los avances farmacológicos en el manejo de la EA y la EP, los tratamientos disponibles actualmente se centran en el alivio sintomático y no modifican el curso progresivo de la neurodegeneración.

En la EA, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) y los antagonistas del receptor NMDA (memantina) proporcionan mejoras transitorias en la función cognitiva, la conducta y las actividades de la vida diaria, pero no frenan la progresión de la enfermedad ni previenen la pérdida neuronal. Su eficacia puede verse limitada por efectos adversos, principalmente gastrointestinales en el caso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, lo que puede afectar la adherencia al tratamiento. Además, estos fármacos no abordan de forma significativa la neuroinflamación, el estrés oxidativo ni la disfunción mitocondrial, procesos centrales en la fisiopatología de la EA.

En la EP, los tratamientos con levodopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de MAO-B, inhibidores de COMT y coadyuvantes como la amantadina, mejoran

los síntomas motores y en cierta medida los no motores, pero no modifican la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas. Con el tiempo, la eficacia de la levodopa disminuye y pueden aparecer complicaciones motoras, como discinesias y fluctuaciones “on-off”. Además, muchos síntomas no motores, incluidos trastornos cognitivos, depresivos y autonómicos, no se controlan de manera eficaz con los tratamientos convencionales, afectando la calidad de vida de los pacientes.

Estas limitaciones ponen de manifiesto la necesidad de estrategias terapéuticas innovadoras capaces de ejercer un efecto neuroprotector y ralentizar la progresión de la enfermedad. En este contexto, los agonistas del GLP-1R han despertado interés por su capacidad potencial para modular la neuroinflamación, reducir el estrés oxidativo y mejorar la función mitocondrial, ofreciendo una aproximación terapéutica que va más allá del control sintomático.

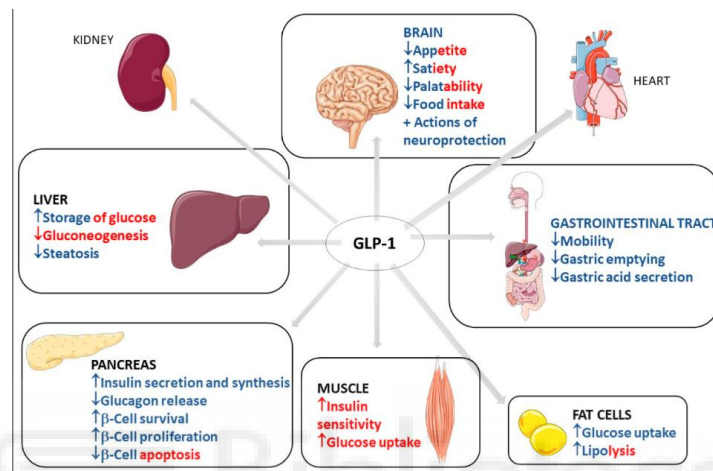
## **1.2. Bases fisiológicas, farmacológicas y papel neuroprotector del péptido GLP-1**

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es una hormona incretina secretada por las células L del íleon intestinal distal y del colon tras la ingesta de alimentos. Su vida media es muy corta, de 2 minutos aproximadamente, por la acción de la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) una serina aminopeptidasa ampliamente distribuida en distintos órganos (riñón, hígado, páncreas, vasos sanguíneos, intestino y cerebro), así como a su depuración renal.

Los efectos biológicos de esta incretina están mediados por la unión a los receptores transmembrana acoplados a proteína G (GPCR) de la familia de clase B. Su activación incrementa la actividad de la adenilato ciclasa y, en consecuencia, los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), desencadenando las diferentes acciones fisiológicas de la hormona.

A nivel periférico, la activación de GLP-1R produce múltiples efectos: en el páncreas, estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, reduce la liberación de glucagón, lo que se traduce en menor gluconeogénesis y mayor almacenamiento hepático de glucosa en forma de glucógeno y promueve la proliferación y supervivencia de las células  $\beta$  pancreáticas. A nivel

gastrointestinal, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce el apetito y disminuye la secreción de ácido gástrico. En el corazón y el sistema vascular, aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíaca y ejerce efectos vasoprotectores (*Figura 2*). Gracias a estas acciones integradas, el GLP-1 desempeña un papel esencial en la homeostasis glucémica y energética, siendo una diana terapéutica clave en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad



**Figura 2:** Principales dianas orgánicas tradicionales para el GLP-1 y sus acciones en cada diana. GLP-1: péptido similar al glucagón; ↓: disminución; ↑: aumento; +: aumento. El color rojo representa los efectos indirectos del GLP-1 en el órgano en cuestión, y el color azul representa los efectos directos. Las mezclas rojo-azul representan los efectos determinantes en la actividad directa e indirecta del GLP-1 (8).

Más allá de sus efectos metabólicos, los receptores de GLP-1 también se expresan en el sistema nervioso central (SNC), en regiones como el hipocampo, la corteza cerebral, el hipotálamo y el tronco encefálico. Esta distribución sugiere un papel relevante del GLP-1 en la regulación de funciones cerebrales como el control del apetito, la homeostasis energética, la plasticidad sináptica y los procesos de aprendizaje y memoria (9). La capacidad de ciertos agonistas del GLP-1R para atravesar la barrera hematoencefálica ha permitido evidenciar su acción directa sobre neuronas y células gliales, donde ejercen efectos neuroprotectores y moduladores de la inflamación.

La activación de GLP-1R incrementa los niveles intracelulares de AMPc y desencadena la activación de la proteína quinasa A (PKA) y la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K), afectando vías como PI3K–proteína quinasa B (Akt) y la

proteína quinasa activada por mitógenos (ERK1/2), implicadas en procesos esenciales para la supervivencia celular, tales como proliferación, crecimiento, angiogénesis, autofagia, antiinflamación y antiapoptosis (10).

Además, diversos estudios destacan que la activación de GLP-1R contrarresta el estrés oxidativo en condiciones patológicas del sistema nervioso. Esto incluye la modulación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la regulación del gen diana sirtuina 1, reduciendo la citotoxicidad inducida por A $\beta$  en células neuronales. Los agonistas de GLP-1R también influyen en la vía de la glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 $\beta$ ) y en el coactivador del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ), restaurando la función mitocondrial y reduciendo el daño oxidativo en modelos celulares tratados con productos finales de glicación avanzada. (10)

En conjunto, la distribución estratégica de los GLP-1R en el cerebro y la activación de sus vías de señalización intracelular explican el potencial neuroprotector de estos agonistas. Dichos efectos, que abarcan desde la reducción del estrés oxidativo hasta la regulación de la apoptosis y la autofagia, consolidan al GLP-1 como una diana prometedora en la prevención y modulación de enfermedades neurodegenerativas, ampliando su relevancia terapéutica más allá del ámbito metabólico (10).

### 1.3. Agonistas de GLP-1: clasificación y uso clínico actual

Los agonistas GLP-1R se clasifican atendiendo a diversos criterios. Según su **estructura molecular**, pueden dividirse en derivados de exendina-4, como la exenatida y la lixisenatida; y en análogos del GLP-1 humano, como la liraglutida, la semaglutida o la dulaglutida, que han sido modificados químicamente para aumentar su estabilidad y prolongar su vida media (11).

Por su **duración de acción**, se distinguen los de acción corta, como exenatida y lixisenatida, que actúan de forma más marcada sobre la glucemia posprandial; y los de acción prolongada, como liraglutida (administración diaria) o semaglutida y dulaglutida (administración semanal), con mayor impacto sobre la glucemia basal y mejor adherencia terapéutica (11).

También es posible clasificarlos en función de su **afinidad receptorial**. Los agonistas selectivos de GLP-1 actúan exclusivamente sobre este receptor,

mientras que otros, como la tirzepatida, presentan un agonismo dual sobre GLP-1 y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), lo que abre nuevas perspectivas de tratamiento (11).

En cuanto a su administración, la mayoría de los fármacos se utilizan por vía subcutánea, aunque la semaglutida dispone de una formulación oral, lo que mejora la aceptación por parte de algunos pacientes (11).

En la práctica clínica, los GLP-1R se utilizan principalmente en el tratamiento de la DM2, donde actúan estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibiendo la secreción de glucagón, retrasando el vaciamiento gástrico y aumentando la saciedad, lo que contribuye tanto al control glucémico como a la reducción de peso (11).

Además, los agonistas del GLP-1 también se han consolidado como una estrategia eficaz en el tratamiento de la obesidad, gracias a sus efectos sobre la regulación del apetito y la pérdida sostenida de peso, motivo por el cual liraglutida y semaglutida cuentan con aprobación específica en este contexto (11).

En conjunto, los GLP-1R constituyen una herramienta terapéutica versátil con aplicaciones que trascienden el ámbito metabólico, lo que ha despertado un creciente interés por explorar su potencial en otras patologías, incluidas las neurodegenerativas (11). Dado su potencial, a lo largo de este trabajo se analizarán evidencias clínicas y preclínicas que respaldan la acción neuroprotectora de los agonistas GLP-1R en la EA y la EP.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo general**

Analizar el potencial neuroprotector de los agonistas del GLP-1R y su aplicación en enfermedades neurodegenerativas, con especial énfasis en la EA y la EP.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Analizar los mecanismos de acción centrales asociados a la activación de GLP-1R y su implicación en procesos neuroprotectores.
- Evaluar la evidencia disponible sobre el uso de agonistas GLP-1R en modelos preclínicos y ensayos clínicos de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.
- Analizar la eficacia y seguridad de los agonistas del GLP-1R en modelos animales y ensayos clínicos enfocados en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.



### 3. Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica entre los meses de agosto a noviembre de 2025 con el objetivo de analizar la efectividad neuroprotectora de los agonistas GLP-1R en la EP y en la EA. En primer lugar, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, en la se han seleccionado los artículos que cumplen con los criterios establecidos. Posteriormente se procedió a la extracción y análisis de la información más relevante. En la *Figura 3* se muestra el esquema del proceso de selección de los estudios incluidos.

La búsqueda se ha realizado en base a la pregunta de investigación PICO que se compone de los apartados: Paciente, Intervención, Comparación y *Outcome* (resultado). La pregunta planteada ha sido: ¿Cuál es el potencial neuroprotector de los agonistas de GLP-1R en la enfermedad de Parkinson y en la enfermedad de Alzheimer?

Paciente: pacientes (o modelos animales) con enfermedad de Alzheimer y pacientes con enfermedad de Parkinson.

Intervención: agonistas del GLP-1R (liraglutida, semaglutida, dulaglutida, etc.)

Comparación: placebo o tratamiento estándar (o en algunos casos, sin tratamiento neuroprotector).

Resultados: efectos neuroprotectores incluyendo reducción del estrés oxidativo, disminución de la neuroinflamación, mejora de la función mitocondrial, aumento de la supervivencia neuronal, mejora cognitiva o motora, y enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.

Dado el enfoque dual del trabajo, la estrategia de búsqueda se dividió en dos bloques principales: uno centrado en la EA y otro en la EP, con el fin de identificar estudios clínicos y preclínicos relevantes en cada ámbito.

La primera búsqueda tiene el objetivo de encontrar estudios clínicos y preclínicos relevantes en el campo del tratamiento de la EA para valorar las intervenciones que se están realizando actualmente. Para ello, utilizamos la siguiente caja de búsqueda:

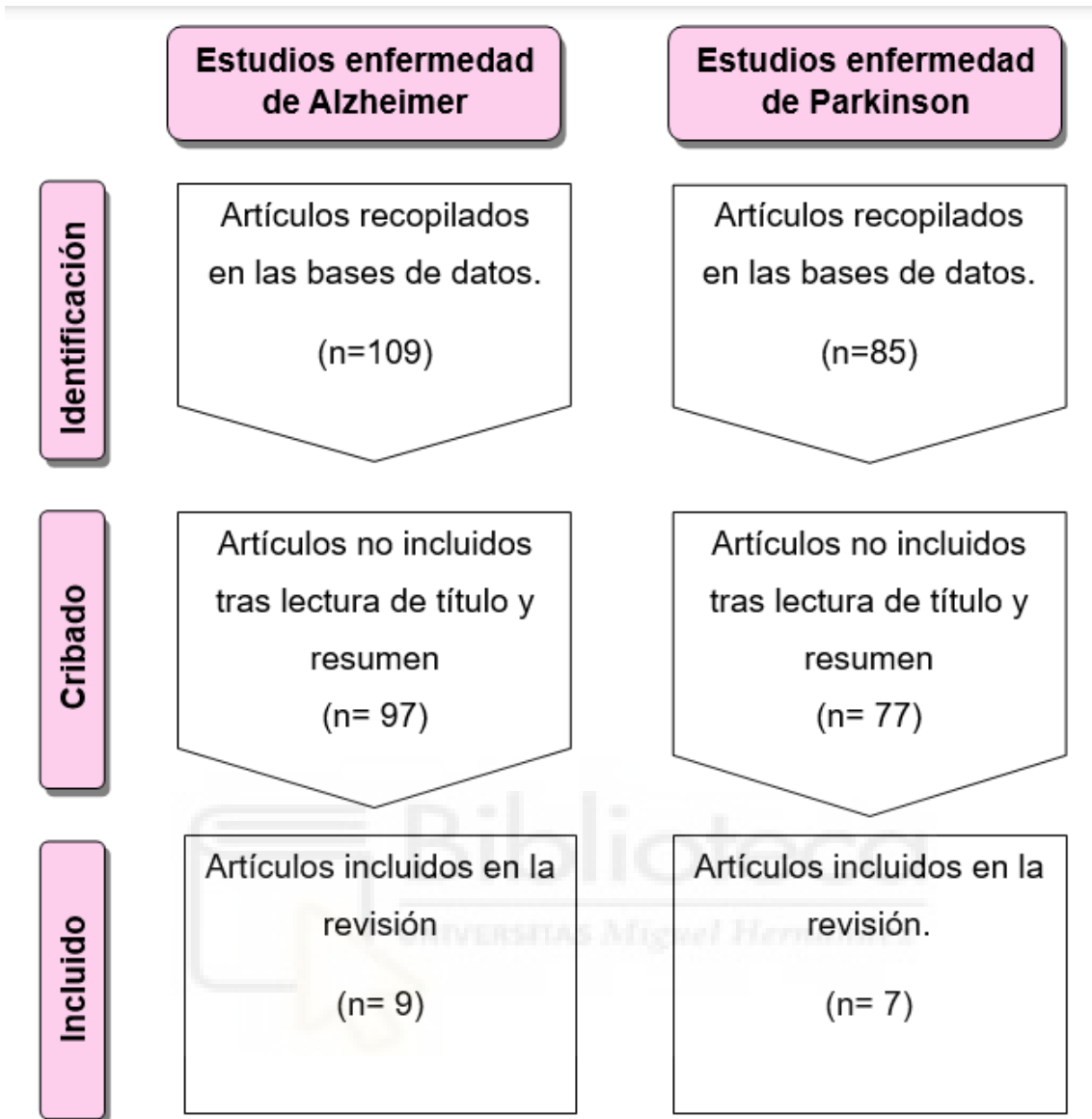
("Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists"[Mesh] OR "GLP-1 receptor agonist\*" OR liraglutide OR semaglutide OR exenatide OR dulaglutide OR albiglutide OR lixisenatide OR tirzepatide) AND ("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Alzheimer\*" OR "Cognitive Decline" OR "Dementia")) AND ("Neuroprotection"[Mesh] OR "Neuroprotective Agents"[Mesh] OR neuroprotect\* OR "oxidative stress" OR "synaptic plasticity" OR "neuroinflammation" OR "neuronal survival")

La segunda búsqueda se realiza con el objetivo de encontrar estudios clínicos y preclínicos relevantes en el campo del tratamiento de la EP para valorar las intervenciones que se están realizando actualmente. Para ello utilizamos la siguiente caja de búsqueda:

("Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists"[Mesh] OR "GLP-1 receptor agonist\*" OR liraglutide OR semaglutide OR exenatide OR dulaglutide OR albiglutide OR lixisenatide OR tirzepatide) AND ("Parkinson Disease"[Mesh] OR "Parkinson\*" OR "Neurodegenerative movement disorder\*" OR "dopaminergic neuron\*")) AND ("Neuroprotection"[Mesh] OR "Neuroprotective Agents"[Mesh] OR neuroprotect\* OR "oxidative stress" OR "mitochondrial function" OR "neuroinflammation" OR "neuronal survival")

El cribado de los artículos se ha basado principalmente en su disponibilidad (*full text*), se incluyeron ensayos clínicos en humanos o estudios *in vivo/in vitro*, estudios que evalúan principalmente los efectos neuroprotectores de los agonistas GLP-1, publicados entre 2015 y 2025.

Se excluyeron aquellos estudios centrados en otras patologías no relacionadas, los que evaluaban otros fármacos distintos a los agonistas de GLP-1, así como los publicados antes de 2015. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron y analizaron un total de 16 artículos (*Figura 3*).



*Figura 3: Diagrama de flujo del cribado de artículos.*

## **4. Resultados: evidencia del papel del GLP-1 en enfermedades neurodegenerativas**

En este apartado se recoge y se detalla la evidencia sobre la potencial utilidad terapéutica de los análogos de los GLP-1R en la EP y EA. Este se subdivide en dos bloques, en primer lugar, se trata tanto la evidencia preclínica como la evidencia clínica en EA y después, la evidencia clínica y preclínica de la EP.

### **4.1. Enfermedad de Alzheimer**

#### **4.1.1. Estudios preclínicos**

En 2015, Solmaz y cols. (12) utilizaron un modelo de neurodegeneración tipo Alzheimer en ratas, inducido mediante la inyección intracerebroventricular (ICV) de estreptozotocina (STZ). Este agente provoca resistencia a la insulina cerebral, aumento del estrés oxidativo, neuroinflamación y pérdida neuronal, reproduciendo características del Alzheimer esporádico. Los animales se dividieron en tres grupos: un grupo control (sham) que recibió solución salina por vía ICV, un grupo ICV-STZ + salina como control patológico, y un grupo ICV-STZ + exenatida, que recibió tratamiento con este agonista de GLP-1R. La exenatida se administró por vía intraperitoneal a una dosis de 10 µg/kg diarios durante 28 días consecutivos. Este diseño experimental permitió evaluar el posible efecto neuroprotector y antiinflamatorio de la exenatida en un modelo de deterioro cognitivo similar a la EA.

Los resultados obtenidos evidenciaron que las ratas del grupo ICV-STZ + salina presentaron un incremento significativo de los niveles cerebrales de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), marcador clave de la respuesta inflamatoria. En contraste, el tratamiento con exenatida redujo de manera significativa dichos niveles, lo que indica un efecto antiinflamatorio del fármaco. Asimismo, la actividad de la enzima colina acetiltransferasa (ChAT), que se encontraba notablemente disminuida en el grupo ICV-STZ + salina, se preservó parcialmente en los animales tratados con exenatida, lo que sugiere un mantenimiento de la función colinérgica.

Desde el punto de vista histológico, las regiones CA1 y CA3 del hipocampo mostraron una marcada pérdida neuronal en el grupo STZ, mientras que el tratamiento con exenatida mitigó de forma significativa este daño, conservando

un mayor número de neuronas viables. Finalmente, en la prueba de evitación pasiva, utilizada para valorar la memoria y el aprendizaje, las ratas tratadas con STZ presentaron un deterioro cognitivo evidente frente al grupo control, mientras que las tratadas con exenatida mostraron una mejora significativa en el rendimiento. Estos hallazgos apoyan el efecto neuroprotector y antiinflamatorio de la exenatida en este modelo experimental de Alzheimer.

En 2020, Duarte y cols (13) evaluaron los efectos de otro agonista del GLP-1R, liraglutida, en ratones hembra 3xTg-AD, que desarrollan progresivamente alteraciones neuropatológicas características de la EA. El fármaco se administró por vía subcutánea a una dosis de 0,2 mg/kg durante 28 días, con el objetivo de determinar si podía ejercer un efecto protector frente a la acumulación temprana de péptido amiloide- $\beta$  y otras alteraciones neurodegenerativas.

El tratamiento con liraglutida en hembras 3xTg-AD mostró efectos beneficiosos sobre múltiples aspectos neuropatológicos asociados a la EA en fases tempranas. En primer lugar, el fármaco redujo significativamente los niveles cerebrales de péptido amiloide- $\beta$ 1-42, mientras que no se observaron cambios en A $\beta$ 1-40 ni en la tau fosforilada (p-tau Ser396), indicando una disminución parcial de la carga amiloide en etapas tempranas de la enfermedad.

En cuanto a la inflamación, las hembras del modelo 3xTg-AD presentaban elevación de marcadores inflamatorios, como CRP e IL-1 $\beta$ , junto con reducción de la citoquina antiinflamatoria IL-10. La administración de liraglutida tendió a normalizar estos marcadores tanto en plasma como en cerebro, reduciendo la CRP y restaurando los niveles de IL-10.

Respecto al estrés oxidativo y nitrosativo, el modelo mostró un aumento del daño oxidativo, evidenciado por elevación de carbonilos, nitritos y 8-OHdG. La liraglutida redujo de manera significativa estos marcadores y contribuyó a normalizar parcialmente el equilibrio redox, probablemente mediante el aumento de la actividad de la enzima G6PDH, clave en la vía antioxidante dependiente de NADPH.

En cuanto a la función mitocondrial, los modelos 3xTg-AD presentaron alteraciones en proteínas implicadas en la dinámica mitocondrial, incluyendo un

aumento de la Fis1 y disminución de OPA1. El tratamiento con liraglutida revirtió parcialmente estas alteraciones, sugiriendo una mejora en la dinámica de fusión y fisión mitocondrial.

El fármaco también ejerció efectos sobre el metabolismo y la señalización intracelular, normalizando los niveles cerebrales de GLP-1 y estradiol, así como la actividad de la PKA, implicada en la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica. No se observaron cambios significativos en parámetros metabólicos periféricos, como glucosa, insulina o HbA1c.

Finalmente, en pruebas conductuales y cognitivas, los modelos 3xTg-AD presentaban patología tipo Alzheimer temprana por lo que tenían déficits leves en memoria espacial y actividad exploratoria. La liraglutida mejoró parcialmente el rendimiento en tareas de laberinto, como el Y-maze y el laberinto acuático de morris, sugiriendo un efecto neuroprotector temprano sobre la función cognitiva.

Un año más tarde, en 2021, Paladugu y colaboradores (14) evaluaron y compararon los posibles efectos neuroprotectores de la liraglutida en dos modelos murinos de EA: uno esporádico y otro genético (5xFAD). En este estudio, se administró STZ a ratones silvestres de tres meses de edad para inducir un modelo de EA esporádica, mientras que se utilizaron ratones 5xFAD de la misma edad, a los que se inyectó STZ o vehículo, con el objetivo de analizar las diferencias en la expresión de amiloide- $\beta$ , la neurodegeneración, la neuroinflamación y las vías de señalización de la insulina. Además, se evaluó si el tratamiento con el liraglutida, podía atenuar estos déficits neuropatológicos.

En este estudio se investigaron los efectos de la liraglutida en modelos murinos de Alzheimer esporádico inducido por STZ (SAD) y familiar (5xFAD) tras 30 días de tratamiento. Los resultados conductuales mostraron que liraglutida no produjo cambios significativos en las pruebas de aprendizaje, memoria y exploración, incluyendo la evitación pasiva, el reconocimiento de objetos y la actividad en campo abierto, sugiriendo que, a corto plazo, el tratamiento no se tradujo en mejoras funcionales observables.

A nivel celular, liraglutida tuvo efectos marcadamente antiinflamatorios. Se observó una reducción significativa de la activación de astrocitos (GFAP-IR) y

microglía (Iba-1-IR) en la corteza y en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo en ambos modelos, tanto en modelo SAD como en 5xFAD, evidenciando que el tratamiento moduló la respuesta glial provocada por la patología neurodegenerativa y la inflamación inducida por STZ. En relación con la acumulación de A $\beta$ , liraglutida redujo significativamente los niveles corticales e hipocámpales de A $\beta$  en los ratones 5xFAD, mientras que en los ratones SAD los efectos fueron menos evidentes, aunque se observaron pequeñas variaciones que no alcanzaron significancia estadística. Estos resultados fueron consistentes entre los análisis de inmunohistoquímica y Western blot, lo que confirma la eficacia de liraglutida para reducir la carga de A $\beta$  en el modelo genético de Alzheimer.

En cuanto a la señalización metabólica, liraglutida aumentó los niveles de la enzima degradadora de insulina (IDE) en corteza e hipocampo de ambos modelos, previniendo la disminución inducida por STZ y favoreciendo la degradación de A $\beta$ . Además, liraglutida mejoró la señalización del receptor de insulina fosforilado (pIR), especialmente en la corteza de los ratones 5xFAD, mientras que los cambios en el hipocampo fueron menores o no significativos. En las vías de señalización intracelular, liraglutida moduló la vía AKT/GSK3 $\beta$ , aumentando los niveles de pGSK3 $\beta$  (forma inactiva) en la corteza de SAD y 5xFAD y en el hipocampo de 5xFAD, lo que podría contribuir a la protección frente a la fosforilación aberrante de tau y a la neurodegeneración. Por el contrario, los efectos sobre pAKT fueron variables, mostrando incrementos modestos en algunos subgrupos, especialmente en 5xFAD + STZ + LIR en el hipocampo, pero sin cambios consistentes en todos los grupos.

En conjunto, los hallazgos sugieren que liraglutida ejerce efectos neuroprotectores principalmente a nivel molecular y celular, al reducir la neuroinflamación glial, disminuir la acumulación de A $\beta$  y mejorar la señalización de insulina y la regulación de GSK3 $\beta$ . Sin embargo, estos efectos no se tradujeron en mejoras conductuales detectables en las pruebas de memoria y exploración durante el periodo de tratamiento, lo que podría indicar que se requiere un tiempo más prolongado o intervenciones adicionales para observar cambios funcionales. Los resultados destacan el potencial de liraglutida como modulador de procesos neuroinflamatorios y metabólicos en modelos de

Alzheimer, con mayor eficacia en la forma familiar genética (5xFAD) que en la esporádica inducida por STZ.

Ese mismo año (2021), Zheng y cols (15), analizaron los efectos de liraglutida sobre la cognición, la función neuronal y el metabolismo cerebral en ratones 5xFAD, un modelo transgénico de Alzheimer caracterizado por la acumulación temprana de placas amiloides y deterioro cognitivo.

En primer lugar, los investigadores evaluaron la memoria espacial mediante el laberinto acuático de Morris. Los ratones 5xFAD mostraron un deterioro cognitivo evidente, manifestado un mayor tiempo para localizar la plataforma y menor número de cruces sobre la ubicación objetivo. Tras ocho semanas de tratamiento con liraglutida, los ratones presentaron una mejora significativa en su desempeño, reflejada en menor tiempo de escape y mayor precisión para encontrar la plataforma, lo que indica una recuperación funcional de la memoria espacial.

El análisis histológico y molecular mostró que liraglutida también ejercía un efecto protector sobre la supervivencia neuronal y la integridad sináptica. El tratamiento aumentó el número de neuronas en la corteza y el hipocampo, mejoró la estructura sináptica y elevó la expresión de proteínas clave como PSD95 y SYN, asociadas con la transmisión sináptica. La microscopía electrónica evidenció una mayor densidad postsináptica y sinapsis más regulares en los ratones tratados.

Un análisis proteómico basado en iTRAQ reveló que liraglutida modificaba el perfil proteico cerebral de manera significativa. Entre las proteínas afectadas se encontraron varias implicadas en el metabolismo energético, la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y la homeostasis mitocondrial, las cuales estaban disminuidas en ratones 5xFAD pero aumentaron con el tratamiento. Esto sugiere que liraglutida restablece parcialmente las vías bioenergéticas alteradas por la enfermedad.

En términos de metabolismo cerebral, los ratones 5xFAD mostraron una supresión de la glucólisis y un aumento compensatorio de la fosforilación oxidativa (OXPHOS), aunque con menor producción de ATP y mayor estrés oxidativo. El tratamiento con liraglutida reactivó la glucólisis, incrementando la

expresión de enzimas clave y los niveles de lactato y NAD<sup>+</sup>, disminuyó la producción de radicales libres y aumentó la síntesis de ATP. Este efecto se asoció con la activación de la vía PI3K/Akt, previamente suprimida en los ratones 5×FAD.

Los astrocitos, células gliales fundamentales para la nutrición y el soporte neuronal, también respondieron positivamente al fármaco. En modelos celulares tratados con oligómeros de A $\beta$ , liraglutida restauró la glucólisis, incrementando la producción de lactato y NAD<sup>+</sup>, y redujo la dependencia de la OXPHOS mitocondrial. La inhibición de la vía PI3K/Akt bloqueó estos efectos, confirmando su papel central en la acción de GLP-1. Sin embargo, el fármaco no mejoró la captación de glutamato por parte de los astrocitos, aunque sí aumentó la expresión de glutamina sintetasa, lo que puede favorecer el reciclaje de glutamato y el soporte neuronal.

Finalmente, mediante experimentos de cocultivo entre astrocitos y neuronas, se observó que liraglutida potenció la capacidad de los astrocitos para sostener la supervivencia y el crecimiento neuronal. La administración de agonistas de GLP-1R aumentó la longitud axonal, la complejidad dendrítica y la expresión de proteínas sinápticas en las neuronas. Cuando se inhibió la glucólisis en los astrocitos mediante 2-desoxiglucosa, estos efectos desaparecieron, evidenciando que la potenciación de la glucólisis aeróbica en astrocitos es clave para la acción neuroprotectora del fármaco.

Zheng y cols (15) muestran que liraglutida mejora la función cognitiva en un modelo de Alzheimer mediante un efecto dual: protege directamente a las neuronas y potencia la función de los astrocitos, restaurando el metabolismo energético cerebral y reduciendo el estrés oxidativo. La vía PI3K/Akt emerge como un mediador central de estos efectos, integrando la regulación metabólica y la neuroprotección.

En conjunto, los estudios preclínicos revisados evidencian que los agonistas del GLP-1R, como exenatida y liraglutida, ejercen múltiples efectos neuroprotectores en modelos murinos de EA. De forma consistente, estos fármacos reducen la neuroinflamación y el estrés oxidativo, modulan la dinámica mitocondrial, mejoran la señalización insulínica cerebral y

disminuyen, al menos parcialmente, la carga amiloide. Además, en varios modelos se ha observado una preservación de la integridad neuronal y sináptica, así como mejoras en el rendimiento cognitivo, especialmente en fases tempranas de la enfermedad. No obstante, algunos estudios muestran que estos beneficios moleculares no siempre se traducen en mejoras conductuales a corto plazo, lo que sugiere que la duración del tratamiento, la etapa de la enfermedad y el modelo experimental influyen de manera significativa en la magnitud de los efectos observados. Pese a estas limitaciones, el conjunto de la evidencia preclínica respalda el potencial terapéutico de los agonistas GLP-1R en el contexto de la neurodegeneración asociada al Alzheimer y justifica su evaluación en estudios clínicos en humanos. La síntesis completa de los modelos y resultados puede consultarse en la *Tabla 1* (Anexos).

#### **4.1.2. Estudios clínicos.**

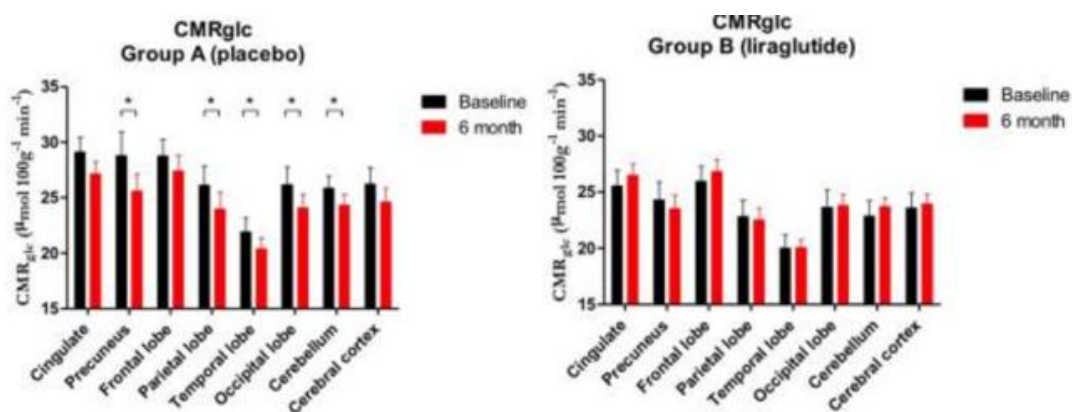
En conjunto, los estudios preclínicos muestran que los agonistas del GLP-1R pueden actuar sobre varios mecanismos centrales de la EA, reduciendo la inflamación y el estrés oxidativo, mejorando la función mitocondrial y modulando la señalización de insulina y la carga amiloide. Estos resultados han impulsado la realización de ensayos en humanos para evaluar si estos efectos se traducen en beneficios clínicos. A continuación, se presentan los estudios clínicos disponibles (*Tabla 2*, anexo).

Michael Gejl y cols (16), realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el que 38 pacientes con EA fueron asignados a recibir el análogo de GLP-1R liraglutida o placebo, con el objetivo de evaluar sus efectos sobre tres parámetros clave de la enfermedad: el consumo cerebral de glucosa, la deposición de A $\beta$  fibrilar y la cognición.

El consumo cerebral de glucosa se evaluó mediante tomografía por emisión de positrones (TEP) con [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (análogo de la glucosa marcado con flúor), mientras que la deposición de A $\beta$  fibrilar se midió mediante TEP con [ $^{11}\text{C}$ ]PIB, un trazador específico para placas  $\beta$ -amiloide.

En este estudio, el grupo placebo mostró un descenso significativo del metabolismo cerebral de la glucosa en diversas regiones, lo cual es compatible

con la progresión típica de la enfermedad. En contraste, en el grupo tratado con liraglutida el metabolismo de la glucosa no disminuyó, e incluso se observó un ligero incremento numérico, aunque no alcanzó significación estadística. Aun sin un aumento significativo, el mantenimiento del metabolismo cerebral sugiere un posible efecto de preservación funcional (*Figura 4*).



**Figura 4:** Tasa metabólica cerebral de captación de glucosa (CMRglc) en la corteza cingulada, el precúneo, los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, el cerebelo y la corteza cerebral al inicio del estudio en el grupo placebo y en el grupo tratado con liraglutida.

En cuanto a la carga amiloide, no se encontró un efecto claro del tratamiento sobre la acumulación de A $\beta$  fibrilar. Esto se puede deber a que el estudio no estaba suficientemente potenciado para detectar cambios pequeños en este biomarcador debido al tamaño reducido de la muestra y la corta duración del seguimiento (6 meses). La deposición de amiloide es un proceso que evoluciona lentamente, por lo que, aunque no se observaron diferencias entre grupos, estos resultados no permiten descartar completamente un posible efecto de la liraglutida en estudios de mayor duración o con muestras más amplias.

Respecto a la cognición, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las pruebas neuropsicológicas realizadas tras los seis meses de intervención. Globalmente, el rendimiento cognitivo se mantuvo estable, aunque algunos dominios mostraron un ligero empeoramiento en el grupo placebo que no se reprodujo en el grupo tratado, pero estas variaciones no alcanzaron significación estadística.

Por otro lado, un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado por Kathleen T. Watson y cols (17) evaluó los efectos de liraglutida en adultos de mediana edad (45-70 años) con quejas cognitivas subjetivas y riesgo de desarrollar EA, ya sea por antecedentes familiares o presencia de resistencia a la insulina, pero sin diagnóstico de diabetes tipo 2 ni deterioro cognitivo objetivo. Los participantes fueron asignados al azar a recibir liraglutida durante 12 semanas o un placebo, y se evaluaron mediante resonancia magnética funcional en estado de reposo (fMRI) y un completo conjunto de pruebas neuropsicológicas antes y después del tratamiento.

El hallazgo principal de este ensayo fue que los pacientes que recibieron liraglutida mostraron un incremento significativo en la conectividad funcional dentro de la red neuronal por defecto (DMN), en comparación con el grupo placebo. En la evaluación inicial del ensayo, no existían diferencias en la conectividad del hipocampo entre los grupos. Sin embargo, a las 12 semanas el grupo tratado con liraglutida presenta una mayor conectividad positiva del hipocampo con tres conjuntos de regiones corticales

(1) La red frontoparietal izquierda, que incluía la circunvolución frontal media, el polo frontal bilateral, la circunvolución frontal superior e inferior y la circunvolución paracingulada;

(2) La región cingulada posterior y el precúneo bilaterales, áreas centrales de la DMN implicadas en memoria autobiográfica y procesos introspectivos;

(3) La región occipital lateral izquierda, que abarcaba la circunvolución angular, supramarginal y postcentral.

Además, el análisis estadístico reveló una interacción significativa grupo × tiempo, lo que indica que la evolución de la conectividad funcional a lo largo del periodo de intervención fue diferente en ambos grupos: mientras que los sujetos tratados con placebo mostraron un patrón estable o ligeramente descendente, la conectividad en el grupo de liraglutida aumentó de manera consistente. Este hallazgo refuerza que el cambio observado se asocia directamente al tratamiento farmacológico.

A pesar de las modificaciones observadas en la conectividad cerebral, el rendimiento cognitivo de los participantes no mostró cambios significativos en ninguna de las pruebas neuropsicológicas. Del mismo modo, los niveles de glucosa y la sensibilidad a la insulina permanecieron estables, lo que indica que los efectos detectados a nivel de conectividad funcional no parecen depender de variaciones metabólicas periféricas.

En conjunto, los resultados de este estudio sugieren que liraglutida podría ejercer un efecto neuroprotector temprano, al mejorar la conectividad funcional en regiones cerebrales críticas para la memoria y la cognición. Este efecto es especialmente relevante en individuos con resistencia a la insulina o antecedentes familiares de EA, factores conocidos de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Aunque los cambios cognitivos no fueron evidentes, las modificaciones en la conectividad podrían representar un marcador precoz de protección cerebral y un mecanismo por el cual liraglutida podría retrasar la aparición de deterioro cognitivo.

Además de liraglutida, Mullins y cols (18), realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 18 meses de duración que evaluó la seguridad y tolerabilidad de las dosis de exenatida aprobadas por la FDA en la EA temprana.

A nivel clínico, en este ensayo no se concluyeron mejoras significativas en las escalas cognitivas respecto al placebo. Sin embargo, se reportó un descenso del péptido A $\beta$ 42 en vesículas extracelulares neuronales aisladas de plasma en el grupo tratado, lo que sugiere un posible efecto biológico del fármaco.

Los autores señalan que estos resultados se pueden deber al tamaño muestral reducido (n=18) y a la interrupción prematura del ensayo y la escasa potencia estadística, lo que impide establecer conclusiones definitivas respecto a la eficacia del tratamiento.

Los ensayos clínicos más relevantes realizados en los últimos años han sido el ensayo ELAD (19) y el ensayo EVOKE/EVOKE+ (20), ya que son los que más tamaño muestral presentan.

Por un lado, el ensayo clínico ELAD evaluó la eficacia de liraglutida en un ensayo clínico de fase IIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con una duración de 12 meses. Participaron pacientes con demencia leve por Alzheimer y el objetivo principal fue evaluar el cambio en la tasa metabólica de glucosa cerebral en las regiones corticales del cerebro (hipocampo, lóbulo temporal medial y cíngulo posterior).

Según los datos presentados en el Congreso Internacional de la Asociación del Alzheimer (2024) (21), el estudio no alcanzó su objetivo primario. Sin embargo, el grupo de pacientes que tomaron liraglutida presentaron una desaceleración significativa del deterioro cognitivo clave, además estos pacientes también presentaron una pérdida de volumen casi 50% menos en varias áreas del cerebro involucradas en la memoria.

Por último, resulta especialmente relevante el estudio clínico EVOKE/EVOKE+, que constituye el primer conjunto de ensayos de gran escala diseñados para evaluar si la semaglutida oral puede ralentizar la progresión de la EA en sus fases iniciales. Se trata de estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en los que participaron hombres y mujeres de entre 55 y 85 años con deterioro cognitivo leve o demencia leve debidos a Alzheimer y con anomalías amiloides confirmadas. El ensayo se encuentra actualmente en curso y se prevé que los resultados estén disponibles en octubre de 2026.

## **4.2. Enfermedad de Parkinson**

### **4.2.1. Estudios preclínicos**

Bu LL y cols. (22) realizaron un estudio en un modelo de rata parkinsoniana con  $\alpha$ -sinucleinopatía para reproducir la acumulación progresiva de  $\alpha$ -sinucleína patogénica en el sistema nigroestriatal observada en pacientes con EP esporádica. Evaluaron los efectos neuroprotectores de Exendina-4 (Ex-4) mediante diversas mediciones en diferentes momentos.

Los déficits motores se evaluaron mediante Rotarod y prueba del cilindro. Las ratas con  $\alpha$ -sinucleinopatía desarrollaron déficits motores progresivos; en cambio, las ratas tratadas con Ex-4 mostraron una reducción significativa de la asimetría en la prueba del cilindro a las 6 semanas, y a las 10 semanas

recuperaron prácticamente la función motora hasta niveles similares a los animales sanos.

En cuanto a la función dopaminérgica, el modelo parkinsoniano mostró una reducción temprana, con una disminución del 27% a las 2 semanas post-inyección, progresando hasta aproximadamente 63% a las 10 semanas. El tratamiento con Ex-4 protegió la función dopaminérgica estriatal. Asimismo, el análisis de tirosina hidroxilasa (TH) mostró que las ratas lesionadas tenían 42% menos neuronas TH-positivas a las 2 semanas, empeorando hasta 61% a las 10 semanas. En el grupo tratado con Ex-4, la pérdida de neuronas TH-positivas se detuvo prácticamente, con protección estadísticamente significativa a las 10 semanas.

Dado que la autofagia es la vía principal para eliminar proteínas mal plegadas como  $\alpha$ -sinucleína, los autores evaluaron si Ex-4 activaba la autofagia. En células SH-SY5Y que sobreexpresan  $\alpha$ -sinucleína A53T, Ex-4 disminuyó significativamente la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína y aumentó los marcadores de autofagia activa (LC3B-II/LC3B-I, Beclin-1, LAMP1, disminución de p62). La adición de inhibidores de autofagia bloqueó estos efectos, demostrando que la eliminación de  $\alpha$ -sinucleína depende directamente de la autofagia, lo que explica el efecto neuroprotector del fármaco.

Finalmente, los autores investigaron la vía PI3K/Akt/mTOR, que normalmente inhibe la autofagia cuando está activada. En ratas con  $\alpha$ -sinucleína, PI3K-p85 se encontraba significativamente aumentado, mientras que p-Akt y p-mTOR mostraban una leve tendencia al alza. Con Ex-4, PI3K-p85, p-Akt y p-mTOR se redujeron, apagando la vía y permitiendo la activación de la autofagia, lo que explica la disminución de agregados de  $\alpha$ -sinucleína observada.

Lin y cols (23), en 2021 investigaron los efectos neuroprotectores de liraglutida, en un modelo murino de Parkinson inducido por la toxina MPTP. Para evaluar los efectos, los autores emplearon pruebas conductuales, análisis histológicos, y estudios bioquímicos.

Para evaluar la motricidad y la capacidad exploratoria se realizaron dos pruebas clásicas, RotaRod y campo abierto; en estas pruebas los ratones tratados con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) mostraron un

deterioro marcado en ambas pruebas, en cambio, los ratones tratados con liraglutida reflejaron una mejora significativa en el desempeño, aun que no se restauraron los valores normales, evidenciando de esta manera un efecto neuroprotector funcional.

Para analizar la apoptosis neuronal, se utilizaron la tinción TUNEL y la inmunohistoquímica para caspasa-3 clivada en tejido de la sustancia negra. Los resultados mostraron un aumento de la apoptosis tras la exposición a MPTP, mientras que la administración de liraglutida la redujo de manera significativa en comparación con el grupo MPTP sin tratamiento. Esto sugiere que liraglutida posee propiedades neuroprotectoras que podrían mediarse mediante la inhibición de la apoptosis mitocondrial.

Asimismo, liraglutida ejerció efectos positivos sobre la función mitocondrial, aumentando la expresión de proteínas implicadas en fusión y fisión, y restaurando parcialmente la morfología mitocondrial. También restableció el flujo autofágico y mitofágico, promoviendo la eliminación de mitocondrias disfuncionales y proteínas dañadas. Finalmente, mejoró los mecanismos de degradación celular y redujo el estrés oxidativo, favoreciendo la supervivencia y funcionalidad neuronal.

Elabi y cols (24) realizaron un estudio en el que investigaron el efecto exendin-4 y liraglutida para ver si pueden mejorar la supervivencia y funcionalidad de las neuronas dopaminérgicas trasplantadas en un modelo de ratas con lesión nigroestriatal similar a la de la EP, y para evaluar como interactúan estos fármacos con la terapia estándar para el Parkinson (L-dopa).

La evaluación funcional se realizó mediante dos pruebas principales: rotaciones inducidas por anfetaminas y stepping test (prueba de pasos ajustados).

En la prueba de rotaciones inducidas por anfetaminas, que mide la asimetría motora característica de la lesión nigroestriatal, el grupo no tratado con L-dopa mostró una reducción de rotaciones de aproximadamente 50 % tras la administración de exendin-4 en comparación con ratas que recibieron trasplante + solución salina, mientras que liraglutida no produjo efecto significativo. En el grupo tratado con L-dopa, exendin-4 no mejoró significativamente las rotaciones, mientras que liraglutida las redujo en

alrededor de 40 %, indicando un efecto beneficioso solo en presencia de L-dopa.

Por otro lado, la prueba de pasos ajustados que mide la función motora de la extremidad afectada, exendin-4 aumentó el número de pasos realizados por la pata afectada en el grupo sin L-dopa (~35 % vs salina), mientras que liraglutida aumentó los pasos en el grupo con L-dopa (~25 % vs salina).

Además de los análisis funcionales, los autores realizaron un estudio histológico que mostró que exendin-4 aumentó la supervivencia de neuronas dopaminérgicas (TH<sup>+</sup>) y el volumen del injerto únicamente en ausencia de L-dopa, mientras que liraglutida mejoró estos parámetros únicamente cuando se combinó con L-dopa. Respecto a la respuesta inflamatoria, se observó que exendin-4 junto con L-dopa incrementó la activación microglial, mientras que liraglutida en presencia de L-dopa aumentó la infiltración de leucocitos, aunque sin comprometer la funcionalidad del injerto.

En conjunto, estos resultados indican que la eficacia de los agonistas GLP-1R sobre la supervivencia y función de los injertos dopaminérgicos es altamente dependiente de la interacción con L-dopa, lo que sugiere que su uso potencial en el tratamiento de la EP podría requerir ajustar la terapia combinada en función del agonista empleado.

Wang V y cols (25) realizaron un estudio en el que investigaban si la administración temprana de PT320, una formulación de liberación sostenida del agonista del GLP-1R (Exenatida) puede mejorar la función y la morfología mitocondrial durante la progresión de un modelo animal de EP. Para ello, emplearon un ratones MitoPark que replican progresivamente la degeneración dopaminérgica característica de la enfermedad, y compararon los resultados entre ratones no tratados, ratones tratados con PT320 y ratones de tipo salvaje (control).

Los resultados mostraron que el tratamiento con PT320 mejoró la reducción de la TH en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y el estriado, lo que sugiere una protección de estas neuronas. Asimismo, PT320 redujo los niveles de especies reactivas de oxígeno y disminuyó la liberación de citocromo c, indicando un efecto sobre el estrés oxidativo y la apoptosis.

A nivel mitocondrial, PT320 preservó la función y la morfología mitocondrial, no obstante, el tratamiento no evitó la disminución en el número de mitocondrias durante la progresión de la enfermedad en este modelo. Por otro lado, PT320 redujo la expresión de la proteína de fisión mitocondrial Fis1 y aumentó la expresión de la proteína de fusión/estabilidad mitocondrial Opa1, lo que sugiere un mecanismo de acción: regulación de la dinámica mitocondrial para preservar la función y retrasar la liberación de citocromo C.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la administración temprana de PT320 puede tener un efecto neuroprotector en la EP, actuando a través de la preservación funcional y estructural de la mitocondria.

En 2025, Hong Liu y cols (26) emplearon un modelo de Párkinson inducido mediante la administración crónica de MPTP, para evaluar los efectos de la exendina-4 sobre la actividad de la descarga espontánea de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra y el comportamiento motor en este modelo.

Para evaluar estos efectos, se realizaron pruebas conductuales, análisis electrofisiológicos e inmunotinción celular. La función motora se midió mediante la prueba de campo abierto, registrando la distancia total recorrida, y la prueba de rotarod, que evaluó su coordinación y resistencia motora midiendo el tiempo que permanecían sobre la barra giratoria. La actividad de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra se evaluó mediante registros electrofisiológicos in vivo, analizando la frecuencia y el patrón de disparo. Además, se llevó a cabo inmunotinción para TH con el fin de cuantificar la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas.

Los resultados demostraron que la intervención periférica con GLP-1 incrementó de manera significativa la distancia total recorrida por los ratones en la prueba de campo abierto y prolongó el tiempo de permanencia en la barra giratoria durante la prueba de rotarod, indicando una mejora de los síntomas de deterioro motor en ratones con EP crónica inducida por MPTP.

Además, la aplicación crónica de exendina-4 aumentó de forma notable el número de neuronas dopaminérgicas activas en la sustancia nigra, lo que sugiere que este agonista podría reactivar un gran número de neuronas

previamente silentes y ofrecer protección antes de que se produzca un daño irreversible. De manera congruente, los análisis de inmunotinción para TH mostraron que la exendina-4 redujo la pérdida de neuronas dopaminérgicas.

Aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa en los patrones de disparo neuronal entre el grupo tratado con MPTP y el grupo tratado con exendina-4, esta indujo un cambio evidente en dichos patrones, haciéndolos más regulares.

Estos resultados muestran que la administración periférica prolongada de exendina-4 atenúa los déficits motores y mejora la actividad de disparo de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra en ratones con EP crónica inducida por MPTP.

En conjunto, los estudios preclínicos muestran de manera consistente que los agonistas del GLP-1R (*Tabla 3, anexo*), como exendina-4, liraglutida y formulaciones de liberación sostenida como PT320, ejercen efectos neuroprotectores significativos en modelos animales de Parkinson. Estos fármacos mejoran la supervivencia y funcionalidad de las neuronas dopaminérgicas, atenúan déficits motores, regulan la dinámica mitocondrial, reducen el estrés oxidativo y la apoptosis, y modulan la respuesta inflamatoria. Además, algunos estudios indican que pueden interactuar con la terapia estándar (L-dopa), sugiriendo que la eficacia terapéutica podría depender de combinaciones específicas. En conjunto, la evidencia preclínica respalda fuertemente el potencial de los agonistas GLP-1R como candidatos para intervenciones neuroprotectoras en la EP, justificando su evaluación en ensayos clínicos.

#### **4.2.2. Estudios clínicos**

Basándose en los resultados preclínicos, ensayos clínicos recientes han evaluado la seguridad, tolerabilidad y eficacia de los agonistas del GLP-1R en pacientes con EP. Estos estudios buscan determinar si los efectos neuroprotectores observados en modelos animales se traducen en mejoras funcionales, motoras y biomarcadores en humanos, y explorar su potencial como terapia complementaria en la práctica clínica. En este trabajo según los criterios de inclusión, se han analizado dos ensayos clínicos.

En primer lugar, en 2017, Athauda y cols. (27) realizaron un ensayo clínico monocéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con EP moderada. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir inyecciones subcutáneas de 2 mg de exenatida o placebo una vez por semana durante 48 semanas, además de su medicación habitual, seguidas de un período de lavado de 12 semanas, para un total de 60 semanas de seguimiento.

El resultado primario del estudio fue la puntuación motora de la parte 3 de la MDS-UPDRS en estado "off-medicación" a las 60 semanas. En el grupo Exenatida se observó una mejora media de  $-1,0$  puntos, frente a un empeoramiento de  $+2,1$  puntos en el grupo placebo, resultando en una diferencia ajustada de  $-3,5$  puntos (IC 95%:  $-6,7$  a  $-0,3$ ;  $p = 0,0318$ ), lo que indica significación estadística. Este efecto se mantuvo tras el período de lavado, sugiriendo un beneficio sostenido más allá del tiempo de administración del fármaco.

En cuanto a los resultados secundarios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre exenatida y placebo en cognición, síntomas no motores, calidad de vida, discinesias o depresión. Entre los efectos adversos, se reportaron con mayor frecuencia reacciones en el sitio de inyección y síntomas gastrointestinales, mientras que la pérdida de peso fue moderada y los eventos graves no se consideraron directamente atribuibles al fármaco.

Los autores destacan que, aunque los resultados sugieren un efecto beneficioso sobre la función motora, no está claro si exenatida tiene un efecto neuroprotector o si se trata de un efecto sintomático prolongado, y recomiendan ensayos más amplios y de mayor duración para evaluar su potencial como modificador de la enfermedad.

Posteriormente, en 2024, Meissner WG y cols (28) realizaron un ensayo clínico de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo donde evaluaron el efecto de la lixisenatida en la progresión de la discapacidad motora en personas con EP. Los participantes habían sido diagnosticados con EP hacía

menos de 3 años y recibían una dosis estable de medicamentos para tratar los síntomas y no presentaban complicaciones motoras.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir lixisenatida subcutánea diaria o placebo durante 12 meses, seguidos de un período de lavado de 2 meses. El criterio de valoración principal fue el cambio respecto al valor basal en la puntuación de la parte III de MDS-UPDRS (rango: 0 a 132, donde las puntuaciones más altas indican mayor discapacidad motora). Los criterios de valoración secundarios incluyeron otras subpuntuaciones de la MDS-UPDRS a los 6, 12 y 14 meses y dosis equivalentes de levodopa

Al mes 12, la puntuación media en la parte III de la MDS-UPDRS en el estado de medicación fue de 14,9 en el grupo de lixisenatida y de 18,8 en el grupo de placebo. Las puntuaciones en el grupo de lixisenatida mejoraron con respecto al valor basal en -0,04 puntos y en el grupo placebo empeoraron en 3,04 puntos mostrando una diferencia de 3,08. Al mes 14, tras el período de lavado de 2 meses, la puntuación media en la parte III de la MDS-UPDRS, medida sin medicación, fue de 17,7 en el grupo de lixisenatida y de 20,6 en el grupo placebo.

Los resultados de otras medidas de eficacia secundarias y exploratorias fueron, en general, similares en ambos grupos a los 6 y 12 meses. Los cambios medios respecto al valor basal en la dosis diaria equivalente de levodopa fueron de 35,8 mg al día con lixisenatida y de 31,3 mg al día con placebo.

No se observaron asociaciones aparentes entre las concentraciones basales de glucosa e insulina en sangre en ayunas y las puntuaciones en la parte III de la MDS-UPDRS al mes 12. El análisis de subgrupos post hoc, del cual no se pueden extraer conclusiones, mostró que al mes 12, la lixisenatida tuvo un efecto terapéutico numéricamente mayor en los participantes menores de 60 años que en aquellos de 60 años o más.

Los autores interpretan estos resultados como indicativos de que lixisenatida podría tener un efecto beneficioso sobre la progresión de los síntomas motores del Parkinson, aunque reconocen que la magnitud del efecto puede no alcanzar aún lo que se consideraría clínicamente relevante, y que no se ha demostrado

de forma concluyente que el fármaco modifique la enfermedad en lugar de simplemente alargar el efecto sintomático.

En conjunto, los ensayos clínicos revisados indican que los agonistas del GLP-1R, como exenatida y lixisenatida, son bien tolerados y muestran efectos favorables sobre la función motora en pacientes con EP (*Tabla 4, anexo*). Aunque los beneficios observados sugieren un potencial efecto neuroprotector, todavía no se ha demostrado de forma concluyente que estos fármacos modifiquen la progresión de la enfermedad, y las mejoras podrían reflejar efectos sintomáticos prolongados. La evidencia respalda la necesidad de ensayos más amplios, de mayor duración y con biomarcadores específicos para determinar con mayor precisión su impacto sobre la neurodegeneración dopaminérgica



## 5. Discusión

En esta revisión se ha analizado el potencial efecto neuroprotector de los agonistas del GLP-1R en las dos enfermedades neurodegenerativas más prevalentes: la EA y EP. Para ello se han evaluado tanto estudios preclínicos como estudios clínicos, lo que permite comparar la relevancia de la evidencia disponible y valorar hasta qué punto los hallazgos obtenidos en modelos animales son transferibles a la práctica clínica habitual.

Los estudios preclínicos ofrecen resultados muy consistentes en ambas enfermedades. En Alzheimer, estos fármacos han demostrado reducir la neuroinflamación y el estrés oxidativo, han conseguido modular la dinámica mitocondrial, mejorar la señalización insulinérgica cerebral y disminuir, aunque sea de manera parcial, la carga amiloide. Además, varios modelos han demostrado mejoras conductuales en memoria y aprendizaje, lo que sugiere un efecto a nivel funcional. En párkinson, los resultados también son positivos, se ha observado que estos fármacos producen una mejora en la supervivencia y funcionalidad de las neuronas dopaminérgicas, atenúan déficits motores, regulan la dinámica mitocondrial y modulan la respuesta inflamatoria. Además, también se ha valorado la administración de estos fármacos con la terapia estándar para la EP indicando mejoría en algunas combinaciones.

Sin embargo, aunque los resultados en los estudios preclínicos son prometedores, los estudios clínicos muestran resultados más modestos y heterogéneos. De manera general, los efectos detectados en humanos se encuentran más atenuados que en modelos animales. En Alzheimer, los ensayos realizados con liraglutida han demostrado cierta preservación del metabolismo celular de la glucosa y cambios en la conectividad funcional, pero en cuanto a los resultados de la mejora cognitiva, estos no han sido concluyentes. En Parkinson, los ensayos clínicos con exenatida y lixisenatida han mostrado una posible ralentización del deterioro motor, especialmente en la puntuación motora de la MDS-UPDRS. No obstante, no está claro si estos cambios representan un efecto neuroprotector real, es decir que se ralentiza la progresión neurodegenerativa o un efecto sintomático prolongado, es decir, que simplemente hace que los síntomas mejoren o empeoren de manera más lenta, pero sin realizar un cambio en el curso de la enfermedad.

La diferencia entre los modelos animales y los ensayos en humanos se pueden explicar por diversos factores. Por un lado, en los modelos animales las patologías se inducen de manera controlada, homogénea y en fases muy tempranas, lo que facilita detectar los efectos del fármaco. En cambio, las patologías en los pacientes son heterogéneas, con una evolución prolongada y con diversas comorbilidades que pueden enmascarar ciertos beneficios potenciales. Asimismo, los ensayos clínicos tienen una duración muy limitada para este tipo de patologías que tienen una progresión muy lenta, y los tamaños muestrales son pequeños.

A pesar de estas limitaciones, los agonistas del GLP-1R representan una de las estrategias terapéuticas emergentes más prometedoras en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. Su capacidad para actuar simultáneamente sobre varios mecanismos patológicos como la inflamación, el metabolismo energético, la resistencia a la insulina cerebral, el estrés oxidativo y la homeostasis mitocondrial los sitúa en una posición de interés clínico creciente. Además, son fármacos con un perfil de seguridad ampliamente conocido por su uso en diabetes y obesidad, lo que facilita su posible aplicación en neurología.

En conjunto, aunque los resultados preclínicos son más contundentes que los clínicos, la evidencia disponible sugiere que los agonistas GLP-1R podrían ejercer efectos beneficiosos en la progresión de la EA y la EP. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos más amplios y prolongados.

## 6. Conclusiones

En los estudios analizados, los ensayos realizados con liraglutida en Alzheimer han mostrado resultados modestos: cierta preservación del metabolismo cerebral de la glucosa y cambios en la conectividad funcional, pero sin mejoras significativas y consistentes en función cognitiva. En EP, los estudios con exenatida han mostrado mejoras en la puntuación motora de la MDS-UPDRS que se mantienen incluso tras periodos de lavado, mientras que la lixisenatida ha demostrado una posible ralentización del deterioro motor a 12 meses, aunque aún no se puede confirmar que los efectos observados sean modificadores de la enfermedad.

En conclusión, los agonistas del GLP-1R representan una vía terapéutica emergente con un potencial clínico relevante, especialmente por su capacidad para actuar simultáneamente sobre múltiples mecanismos patológicos. Sin embargo, la evidencia disponible sigue siendo limitada y los efectos observados en humanos son menos contundentes que los encontrados en los estudios preclínicos. Para determinar su verdadero papel como posibles terapias modificadoras de la enfermedad es necesario llevar a cabo ensayos clínicos más largos, con muestras más amplias y con biomarcadores sólidos que permitan evaluar de forma precisa su impacto en la progresión neurodegenerativa. En este sentido, los grandes ensayos EVOKE y EVOKE+ en Alzheimer, así como futuros estudios ampliados en Parkinson, podrían aportar evidencia definitiva sobre la utilidad real de estos fármacos en neurología.

## 7. Bibliografía:

1. Tesco G, Lomoio S. Pathophysiology of neurodegenerative diseases: An interplay among axonal transport failure, oxidative stress, and inflammation? *Semin Immunol.* 2022 Jan; 59:101628. doi: 10.1016/j.smim.2022.101628. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35779975; PMCID: PMC9807734.
2. Lamptey RNL, Chaulagain B, Trivedi R, Gothwal A, Layek B, Singh J. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 6;23(3):1851. doi: 10.3390/ijms23031851. PMID: 35163773; PMCID: PMC8837071.
3. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020 Dec 8;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789. PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106.
4. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer disease. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
5. Coon J. La investigación sobre el Alzheimer en 2025 [Internet]. *Charter Research.* 2025 [citado el 31 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.charterresearch.com/es/news/alzheimers-research-2025/>
6. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2016;27(3):363–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.010>
7. Sociedad Española de Neurología. Manual de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2024 [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2025/GuiaParkinson2024.pdf>
8. Laurindo LF, Barbalho SM, Guiguer EL, da Silva Soares de Souza M, de Souza GA, Fidalgo TM, et al. GLP-1a: Going beyond traditional use. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(2):739. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23020739>
9. Gupta T, Kaur M, Shekhawat D, Aggarwal R, Nanda N, Sahni D. Investigating the Glucagon-like Peptide-1 and Its Receptor in Human Brain: Distribution of Expression, Functional Implications, Age-related

- Changes and Species Specific Characteristics. *Basic Clin Neurosci.* 2023 May-Jun;14(3):341-353. doi: 10.32598/bcn.2021.2554.2. Epub 2023 May 1. PMID: 38077175; PMCID: PMC10700809. (10)
10. Chen S-D, Chuang Y-C, Lin T-K, Yang J-L. Alternative role of glucagon-like Peptide-1 receptor agonists in neurodegenerative diseases. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2023;938(175439):175439. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175439> (11)
11. Mariam Z, Niazi SK. Glucagon-like peptide agonists: A prospective review. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2024 Jan;7(1):e462. doi: 10.1002/edm2.462. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38093651; PMCID: PMC10782143. (9)
12. Solmaz V, Çınar BP, Yiğittürk G, Çavuşoğlu T, Taşkıran D, Erbaş O. Exenatide reduces TNF- $\alpha$  expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats. *Eur J Pharmacol.* 2015 Oct 15;765:482-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.09.024. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26386291.
13. Duarte AI, Candeias E, Alves IN, Mena D, Silva DF, Machado NJ, Campos EJ, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI. Liraglutide Protects Against Brain Amyloid- $\beta$ 1-42 Accumulation in Female Mice with Early Alzheimer's Disease-Like Pathology by Partially Rescuing Oxidative/Nitrosative Stress and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 4;21(5):1746. doi: 10.3390/ijms21051746. PMID: 32143329; PMCID: PMC7084254
14. Paladugu L, Gharaibeh A, Kolli N, Learman C, Hall TC, Li L, Rossignol J, Maiti P, Dunbar GL. Liraglutide Has Anti-Inflammatory and Anti-Amyloid Properties in Streptozotocin-Induced and 5xFAD Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 16;22(2):860. doi: 10.3390/ijms22020860. PMID: 33467075; PMCID: PMC7829894.
15. Zheng J, Xie Y, Ren L, Qi L, Wu L, Pan X, Zhou J, Chen Z, Liu L. GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease. *Mol Metab.* 2021 May;47:101180. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101180. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33556642; PMCID: PMC7905479.

16. 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 May 24;8:108. doi: 10.3389/fnagi.2016.00108. PMID: 27252647; PMCID: PMC4877513.
17. Watson KT, Wroolie TE, Tong G, Foland-Ross LC, Frangou S, Singh M, McIntyre RS, Roat-Shumway S, Myoraku A, Reiss AL, Rasgon NL. Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2019 Jan 1;356:271-278. doi: 10.1016/j.bbr.2018.08.006. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30099030.
18. Mullins RJ, Mustapic M, Chia CW, Carlson O, Gulyani S, Tran J, Li Y, Mattson MP, Resnick S, Egan JM, Greig NH, Kapogiannis D. A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(8):741-752. doi: 10.2174/1567205016666190913155950. PMID: 31518224; PMCID: PMC7476877.
19. Femminella GD, Frangou E, Love SB, Busza G, Holmes C, Ritchie C, Lawrence R, McFarlane B, Tadros G, Ridha BH, Bannister C, Walker Z, Archer H, Coulthard E, Underwood BR, Prasanna A, Koranteng P, Karim S, Junaid K, McGuinness B, Nilforooshan R, Macharouthu A, Donaldson A, Thacker S, Russell G, Malik N, Mate V, Knight L, Kshemendran S, Harrison J, Hölscher C, Brooks DJ, Passmore AP, Ballard C, Edison P. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials.* 2019 Apr 3;20(1):191. doi: 10.1186/s13063-019-3259-x. Erratum in: *Trials.* 2020 Jul 19;21(1):660. doi: 10.1186/s13063-020-04608-4. PMID: 30944040; PMCID: PMC6448216.
20. Cummings JL, Atri A, Feldman HH, Hansson O, Sano M, Knop FK, Johannsen P, León T, Scheltens P. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2025 Jan 8;17(1):14. doi: 10.1186/s13195-024-01666-7. PMID: 39780249; PMCID: PMC11708093

21. Medscape.com. Recuperado el 15 de noviembre de 2025, de <https://www.medscape.com/viewarticle/promising-new-data-support-glp-1s-dementia-prevention-2024a1000e0l>
22. Bu LL, Liu YQ, Shen Y, Fan Y, Yu WB, Jiang DL, Tang YL, Yang YJ, Wu P, Zuo CT, Koprach JB, Liu FT, Wu JJ, Wang J. Neuroprotection of Exendin-4 by Enhanced Autophagy in a Parkinsonian Rat Model of  $\alpha$ -Synucleinopathy. *Neurotherapeutics*. 2021 Apr;18(2):962-978. doi: 10.1007/s13311-021-01018-5. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33723752; PMCID: PMC8423983.
23. Lin TK, Lin KJ, Lin HY, Lin KL, Lan MY, Wang PW, Wang TJ, Wang FS, Tsai PC, Liou CW, Chuang JH. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Ameliorates 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) Neurotoxicity Through Enhancing Mitophagy Flux and Reducing  $\alpha$ -Synuclein and Oxidative Stress. *Front Mol Neurosci*. 2021 Jul 7;14:697440. doi: 10.3389/fnmol.2021.697440. PMID: 34305527; PMCID: PMC8292641
24. Elabi OF, Davies JS, Lane EL. L-dopa-Dependent Effects of GLP-1R Agonists on the Survival of Dopaminergic Cells Transplanted into a Rat Model of Parkinson Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 16;22(22):12346. doi: 10.3390/ijms222212346. PMID: 34830228; PMCID: PMC8618072.
25. Wang V, Tseng KY, Kuo TT, Huang EY, Lan KL, Chen ZR, Ma KH, Greig NH, Jung J, Choi HI, Olson L, Hoffer BJ, Chen YH. Attenuating mitochondrial dysfunction and morphological disruption with PT320 delays dopamine degeneration in MitoPark mice. *J Biomed Sci*. 2024 Apr 17;31(1):38. doi: 10.1186/s12929-024-01025-6. PMID: 38627765; PMCID: PMC11022395.
26. Liu WH, Liu C, Xue Y, Sun XR, Chen XY, Chen L. Activation of GLP-1R modulates the spontaneous discharge of nigral dopaminergic neurons and motor behavior in mice with chronic MPTP Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2025 Apr 25;17:1529919. doi: 10.3389/fnagi.2025.1529919. PMID: 40353061; PMCID: PMC12062123
27. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, Hibbert S, Budnik N, Zampedri L, Dickson J, Li Y, Aviles-Olmos I, Warner TT, Limousin P, Lees AJ, Greig NH, Tebbs S, Foltynie T.

- Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1664-1675. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28781108; PMCID: PMC5831666
28. Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltête D, Derkinderen P, Houéto JL, Anheim M, Benatru I, Boraud T, Brefel-Courbon C, Carrière N, Catala H, Colin O, Corvol JC, Damier P, Dellapina E, Devos D, Drapier S, Fabbri M, Ferrier V, Foubert-Samier A, Frismand-Kryloff S, Georget A, Germain C, Grimaldi S, Hardy C, Hopes L, Krystkowiak P, Laurens B, Lefaucheur R, Mariani LL, Marques A, Marse C, Ory-Magne F, Rigalleau V, Salhi H, Saubion A, Stott SRW, Thalamas C, Thiriez C, Tir M, Wyse RK, Benard A, Rascol O; LIXIPARK Study Group. Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2024 Apr 4;390(13):1176-1185. doi: 10.1056/NEJMoa2312323. PMID: 38598572.



## ANEXO:

**Tabla 1:** estudios preclínicos analizados para la enfermedad de Alzheimer.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)				
ESTUDIOS PRECLÍNICOS				
TÍTULO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	OBJETIVOS	CONCLUSIONES
<b>GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease (15)</b>	Liraglutida diaria (25 nmol/kg, 8 semanas)	Ratones 5×FAD	Evaluar cómo GLP-1 regula la glucólisis y esclarecer sus mecanismos neuroprotectores en EA	↑ Cognición (laberinto acuático de Morris) ↑ Neuronas supervivientes ↑ Densidad postsináptica ↑ Glucólisis ↑ ATP ↓ Estrés oxidativo
<b>Liraglutide Has Anti-Inflammatory and Anti-Amyloid Properties in Streptozotocin-Induced and 5xFAD Mouse Models of Alzheimer's Disease (14)</b>	Liraglutida	Ratones 5×FAD y modelos STZ	Evaluar si se reduce patología Aβ, neurodegeneración, neuroinflamación y altera vías de señalización de insulina	↓ Aβ (más en 5×FAD) ↓ Neuroinflamación ↓ Alteración señalización insulina  Efecto mayor en EA esporádica modelo STZ
<b>Liraglutide Protects Against Brain Amyloid-β1-42 Accumulation in Female Mice with Early Alzheimer's Disease-Like Pathology by Partially Rescuing Oxidative/Nitrosative Stress and Inflammation (13)</b>	Liraglutida 0.2 mg/kg 28 días, SC	Ratones hembra 3xTg-AD	Evaluar si liraglutida protege frente a acumulación temprana de Aβ y alteraciones neurodegenerativas	↓ Aβ1-42 (= Aβ1-40, = p-tau) ↓ Inflamación ↓ Estrés oxidativo ↑ Dinámica mitocondrial ↑ Cognición leve (laberinto acuático de Morris y Y-maze)
<b>Exenatide reduces TNF-α expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats (12)</b>	Exenatida 10 µg/kg 28 días, IP	Ratas STZ	Evaluar neuroprotección y antiinflamación	↓ TNF-α ↑ ChAT ↑ Neuronas CA1/CA3 ↑ Memoria (PAL)

**Tabla 1:** ↑, aumento; ↓, disminución; = sin modificaciones/se mantiene igual; SC, subcutánea; IP, intraperitoneal; EA, Enfermedad de Alzheimer; GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1; ChAT, enzima colina acetiltransferasa; GI, gastrointestinales; STZ, estreptozotocina.

**Tabla 2:** Estudios clínicos analizados para la enfermedad de alzheimer

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)				
ESTUDIOS CLINICOS				
TITULO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	OBJETIVOS	CONCLUSIONES
<b>Evoke and evoke+:</b> design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease (20)	Semaglutida	Pacientes con 55-58 años, con EA temprana.	Evaluar eficacia, seguridad y tolerabilidad de semaglutida en EA sintomática temprana	Sin resultados
<b>A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease (18)</b>	Exenatida, 18 meses.	EA temprana/ déficit cognitivo leve	Evaluar seguridad y tolerabilidad; explorar efectos clínicos, cognitivos y biomarcadores	= Cognición ↓ IMC ↑ Tolerancia glucosa Posible ↓ Aβ42 en vesículas neuronales Leve ↑ en una medida de atención y memoria
<b>Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study) (19)</b>	Liraglutida diaria 12 meses	Demencia leve por EA	Evaluar cambio en metabolismo cerebral de glucosa tras 12 meses	Objetivo primario no alcanzado ↑ Ralentización del deterioro cognitivo ↓ Pérdida de volumen cerebral (~50%)
<b>In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial (16)</b>	Liraglutida	EA	Evaluar el consume cerebral de glucosa, la deposición Aβ fibrilar y la cognición.	↑ Mantenimiento metabolismo glucosa (ligero ↑ no significativo) = Amiloide (sin efecto claro) = Cognición
<b>Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease (17)</b>	Liraglutida durante 12 semanas	Pacientes de mediana edad quejas cognitivas subjetivas y riesgo de desarrollar EA	Examinar los efector neuronales del fármaco	↑ Conectividad hipocampal y frontoparietal (memoria y atención) = Cognición a corto plazo

**Tabla 2:** ↑, aumento; ↓ disminución; = sin modificaciones/se mantiene igual; EA, Enfermedad de Alzheimer; IMC, índice de masa corporal.

**Table 3:** Estudios preclínicos analizados para la enfermedad de parkinson.

ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)				
ESTUDIOS PRECLÍNICOS				
TITULO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	OBJETIVOS	CONCLUSIONES
<b>Activation of GLP-1R modulates the spontaneous discharge of nigral dopaminergic neurons and motor behavior in mice with chronic MPTP Parkinson's disease (26)</b>	Exendina-4	Ratones macho modelo MPTP	Observar los efectos de los agonistas GLP-1R sobre la actividad de disparo de neuronas dopaminérgicas y conducta motora	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Distancia recorrida en campo abierto</li> <li>↑ Rotarod</li> <li>↑ Neuronas dopaminérgicas activas en sustancia negra</li> <li>↓ Pérdida neuronas dopaminérgicas</li> <li>↑ Regularidad del disparo</li> </ul>
<b>Attenuating mitochondrial dysfunction and morphological disruption with PT320 delays dopamine degeneration in MitoPark mice (25)</b>	Ratones MitoPark	PT320 (exenatida de liberación sostenida)	Investigar si PT320 mejora la función y estructura mitocondrial y retrasa degeneración dopaminérgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ TH → protección de neuronas dopaminérgicas</li> <li>↓ ROS</li> <li>↓ Citocromo c</li> <li>↑ Función y morfología mitocondrial</li> <li>No evita pérdida del número de mitocondrias</li> </ul>
<b>L-dopa-Dependent Effects of GLP-1R Agonists on the Survival of Dopaminergic Cells Transplanted into a Rat Model of Parkinson Disease (24)</b>	Ratas lesionadas con 6-OHDA con trasplante.	Exendina-4 o Liraglutida ± L-dopa	Investigar si agonistas GLP-1R mejoran supervivencia y funcionalidad del injerto y cómo interactúan con L-dopa	<p><b>Exendin-4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Función sin L-dopa: (↓ rotaciones ~50%, ↑ pasos ~35%, ↑ neuronas dopaminérgicas e injerto)</li> <li>Sin beneficio con L-dopa (↑ microglía)</li> </ul> <p><b>Liraglutida:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Función solo con L-dopa (↓ rotaciones ~40%, ↑ pasos ~25%, ↑ neuronas dopaminérgicas e injerto)</li> <li>↑ Infiltración leucocitaria con L-dopa</li> <li>Eficacia dependiente de interacción con L-dopa</li> </ul>
<b>Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Ameliorates 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) Neurotoxicity Through Enhancing Mitophagy Flux and Reducing <math>\alpha</math>-Synuclein and Oxidative Stress (23)</b>	Ratones MPTP.	Liraglutida	Investigar mitofagia, acumulación de $\alpha$ -sinucleína y estrés oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Rotarod y ↑ campo abierto (mejoría funcional)</li> <li>↓ Apoptosis</li> <li>↑ Fusión/Fisión mitocondrial</li> <li>↑ Morfología mitocondrial</li> <li>↑ Autofagia/mitofagia</li> <li>↑ Supervivencia neuronal</li> </ul>

<b>Neuroprotection of Exendin-4 by Enhanced Autophagy in a Parkinsonian Rat Model of <math>\alpha</math>-Synucleinopathy (22)</b>	Exendina-4	Ratas AAV-9 $\alpha$ -syn	Evaluar los efectos neuroprotectores de Exendina-4 en un modelo de $\alpha$ -sinucleinopatía.	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Función motora (Rotarod y cilindro)</li> <li>↑ Protección dopaminérgica</li> <li>↓ Acumulación de <math>\alpha</math>-sinucleína</li> <li>↑ Autofagia</li> <li>↓ Activación PI3K/Akt/mTOR (→ ↑ autofagia)</li> </ul>
---	------------	---------------------------	---	---

**Tabla 3:** ↑, aumento; ↓, disminución; = sin modificaciones/se mantiene igual; EP, Enfermedad de Parkinson; GLP-1R, agonistas del receptor similar al glucagón tipo 1; TH, Tirosina Hidroxilasa; ROS, Especies Reactivas de Oxígeno.

**Tabla 4:** Estudios clínicos analizados para la enfermedad de parkinson.

<b>ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)</b>				
<b>ESTUDIOS CLÍNICOS</b>				
<b>TÍTULO</b>	<b>INTERVENCIÓN</b>	<b>POBLACIÓN</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>CONCLUSIÓN</b>
<b>Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (27)</b>	Exenatida SC 2mg/semana. 48 semanas + lavado	EP moderada	Evaluar efecto en MDS-UPDRS III (off)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Función motora</li> <li>↑ Efecto mantenido tras lavado</li> <li>= Cognición/síntomas no motores</li> <li>↑ Efectos GI leves</li> <li>No evidencia concluyente de neuroprotección</li> </ul>
<b>Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease (28)</b>	Lixisenatida diaria 12 meses + lavado	EP <3 años, sin complicaciones motoras	Evaluar progresión motora (MDS-UPDRS III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Función motora moderada</li> <li>↑ Beneficio parcial tras lavado</li> <li>= Otras medidas secundarias</li> <li>= Dosis levodopa</li> <li>Posible ↑ efecto en &lt;60 años (no concluyente)</li> <li>Efecto clínico limitado</li> </ul>

**Tabla 4:** ↑, aumento; ↓, disminución; = sin modificaciones/se mantiene igual; SC, subcutánea; EP, Enfermedad de Parkinson; GI, gastrointestinales.