

Anticuerpos dirigidos contra el β -amiloide para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Victoria Maneu

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico en fase 3 con donanemab, un anticuerpo monoclonal dirigido al péptido β -amiloide en pacientes en fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados han mostrado una reducción significativa la progresión clínica en algunos grupos de pacientes y se han determinado condiciones en las que el tratamiento puede resultar más eficaz. A pesar de ello, los ensayos clínicos con anticuerpos frente al β -amiloide siguen presentado limitaciones y todavía debe recorrerse mucho camino para poder administrar estos fármacos de forma eficaz y segura.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que cursa con una pérdida cognitiva y de memoria progresivas, reduciendo dramáticamente la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. Es la demencia más prevalente entre los ancianos, se estima que afecta actualmente a entre 33 y 38 millones de personas en el mundo según datos de la Organización Mundial de la Salud (1). Durante el transcurso de la enfermedad hay una pérdida de neuronas colinérgicas en la corteza cerebral, una formación de placas de β -amiloide ($A\beta$) en el cerebro y un desarrollo de nudos neurofibrilares asociados a la hiperfosforilación de la proteína tau. Hasta hace relativamente poco tiempo, el tratamiento se limitaba al uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la galantamina o la rivastigmina, en las primeras fases de la enfermedad, lo que puede resultar eficaz para tratar algunos síntomas cognitivos y conductuales durante un tiempo, pero que termina por perder la eficacia conforme avanza la enfermedad (2). En los últimos años, los intentos de encontrar una terapia eficaz se han dirigido principalmente a evitar o reducir la formación de placas de β -amiloide, puesto que se consideran responsables del deterioro cognitivo y la progresión de la enfermedad.

En 2021 la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) aprobó por un procedimiento acelerado la comercialización del aducanumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el péptido β -amiloide, para el tratamiento del deterioro cognitivo leve producido por la enfermedad de Alzheimer. Los ensayos clínicos realizados mostraban una reducción en las placas de β -amiloide analizadas mediante tomografía de emisión de positrones (PET) y cierta reducción del deterioro clínico y de varios marcadores patofisiológicos (3,4). Pero la aprobación estuvo rodeada de polémica, dada cierta falta de evidencia de eficacia clínica, junto con el riesgo de aparición de efectos adversos graves y el alto coste económico que implicaba (5,6). Ese mismo

año, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) apreció falta de evidencia científica sobre su eficacia y consideró el balance beneficio/riesgo desfavorable, por lo que no autorizó su comercialización (7). Actualmente prácticamente no se utiliza en clínica. Este año la FDA ha aprobado el uso del lecanemab, un segundo anticuerpo dirigido contra el péptido β -amiloide, que mostró en ensayos clínicos una reducción el 27% en el deterioro cognitivo tras 18 meses de tratamiento en los pacientes que se encontraban en fases tempranas de la enfermedad. Los efectos adversos más frecuentes fueron la aparición de edema y otras alteraciones relacionadas con amiloide observadas mediante estudios de imagen (ARIA, del inglés *Amyloid Related Imaging Abnormalities*) (8). A pesar de los resultados positivos, hay que tener en cuenta que el lecanemab no redujo el deterioro cognitivo en mujeres, ni en los sujetos homocigotos de la apolipoproteína E4 (ApoE4), ni en pacientes menores de 65 años, lo que reduce de manera considerable las expectativas de éxito asociadas a su uso (9, 10).

En agosto de este año se acaban de publicar los resultados de un ensayo clínico en fase 3 realizado con un tercer anticuerpo, donanemab, dirigido contra un epítipo en el extremo N-terminal de un tipo específico de β -amiloide ($A\beta$ piroglutamato), una diana distinta a las de los anticuerpos anteriores (11). El ensayo clínico TRAILBLAZER-ALZ 2, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, se realizó con 1736 pacientes en fases tempranas de la enfermedad. El tratamiento redujo de forma significativa la progresión clínica a las 76 semanas, acompañado de una reducción en algunos de los marcadores de la enfermedad, como la concentración plasmática de la proteína P-tau217, aunque no se observó mejoría en otros parámetros, por ejemplo no se observaron cambios en el córtex frontal mediante la prueba diagnóstica PET-Tau. Como aspecto positivo, este ensayo incluye dos aspectos innovadores: (i) por una parte contempla la posibilidad de una duración limitada del tratamiento a las 24 o 52 semanas de su inicio, según la reducción en las placas de $A\beta$ que se observen por PET, lo que reduciría el coste del tratamiento y lo haría más abordable por los sistemas de salud y las compañías de seguros; (ii) por otra parte, en el estudio los pacientes se clasificaron en grupos según los parámetros observados mediante la prueba de PET-Tau, y esto permitió encontrar el grupo de pacientes en los que el tratamiento con este anticuerpo resulta más eficaz, que es el grupo con menores valores de proteína tau (12).

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha todavía tienen varias limitaciones, como un sesgo racial y étnico, puesto que la gran mayoría de los pacientes incluidos en los estudios son de raza blanca, con baja o casi nula representación de pacientes hispanos, negros, asiáticos, indios americanos, etc. Teniendo en cuenta que algunos de estos grupos raciales y étnicos presentan una incidencia mayor de la enfermedad esto supone una limitación relevante de los estudios (6,13,14). Por otra parte, También se excluyó del estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 a los pacientes de más de 85 años, a pesar de que se trata de una enfermedad asociada a la edad, lo que también limita las conclusiones del estudio.

Los anticuerpos dirigidos contra $A\beta$ pueden suponer un cambio relevante en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pero todavía queda mucho camino por recorrer para poder administrarlos de forma eficaz y segura. Hay que realizar ensayos clínicos que incluyan pacientes representativos de la diversidad poblacional real. Pero además se necesitan más herramientas, como biomarcadores fáciles de medir y económicamente asequibles para diagnosticar de forma certera los diferentes tipos de demencia, realizar diagnósticos tempranos y ayudar a decidir sobre la administración o no del tratamiento a un paciente, teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos asociados de forma individualizada. El diagnóstico temprano resulta fundamental y es más difícil para determinados grupos de población con menor acceso a los servicios sanitarios (6,12,14). Hay que tener en cuenta también que los pacientes tendrán que ser monitorizados durante el tratamiento, midiendo marcadores o realizando otras pruebas diagnósticas, para evaluar la necesidad de cambio o cese del tratamiento y evitar efectos adversos graves, lo que supondrá un mayor esfuerzo en recursos personales y económicos (6,12). Hay que conocer mejor los aspectos etiopatológicos y bioquímicos de la enfermedad, mejorar las herramientas y, quizá, recurrir a una terapia multidiana como se plantea en otras patologías también complejas en las que intervienen multitud de mediadores como la enfermedad de Parkinson, la depresión o el cáncer. Los retos todavía son muchos, aunque se sigue en el camino de su resolución. Como dice la expresión "lo mejor está por llegar" ... hace mucho tiempo que lo esperamos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Extraído de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Septiembre 2023.
2. Torres AR, Rodríguez, C y García L. Inhibidores de la actividad colinesterasa como terapia sintomática para la enfermedad de Alzheimer. *Rev CENIC Cienc Biol*, 2023; 53:044-068.
3. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O’Gorman J, Li M, Chiollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer’s disease. *Nature*, 2016; 537, 50-56.
4. Haeberlein BS, Aisen P, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Dent G, Hansson O, Harrison K, von Hehn C, Iwatsubo T, Mallinckrodt C, Mummery CJ, Muralidharan KK, Nestorov I, Skordos L, Tian Y, van Dyck CH, Vellas B, Wu S, Zhu Y, Sandrock A. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer’s Disease. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022; 9, 197-210.
5. Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, Ovbiagele B, Kryscio RJ, Perlmutter JS, Kessenheilm. Revisiting FDA approval of aducanumab. *N Engl J Med*, 2021; 385(9):769-771.
6. Widera. Ushering in a New Era of Alzheimer Disease Therapy. *JAMA*, 2023; 330 (6): 503-504.
7. European Medicines Agency, 2022. Extraído de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aduhelm>
8. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P Bateman AR, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry I, Kramer L, Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*, 2023; 388(1):9-21.
9. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer’s disease. *Adv Clin Exp Med*. 2023 Sep 7. Online ahead of print.
10. Pérez-Martínez DA. Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer: ¿realmente estamos ante un cambio en el pronóstico de la enfermedad? *Rev Neurol*, 2023; 76:185-188.
11. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Nery ESM, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Aposotolva LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2023; 330(6):512-527.
12. Rabinovici GD, La Joie R. Amyloid-Targeting Monoclonal Antibodies for Alzheimer Disease. *JAMA*, 2023; Volume 330 (6) 507-509.
13. Brangman SA. Achieving diversity in study populations: the importance of community engagement. *J Am Geriatr Soc*, 2022; 70(11):3080- 3086.
14. Manly JJ, Deters KD. Donanemab for Alzheimer Disease—Who Benefits and Who Is Harmed? *JAMA*, 2023; 330(6):510-511.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

CINÉTICA DE ELIMINACIÓN DE ORDEN CERO

Se observa cuando el nivel de eliminación es constante (e independiente de la cantidad de medicamento que queda en el cuerpo). No hay un valor único de vida media para describir esta cinética, pero el nivel de eliminación puede expresarse como una constante de peso del medicamento eliminado/kg de peso corporal/hora. La eliminación de orden cero ocurre cuando se administra un medicamento en tal cantidad, que excede la capacidad máxima de los sistemas implicados en su eliminación.