



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Artículo especial

Nuevos tratamientos en la enfermedad de Alzheimer

New treatments in Alzheimer's disease

Alberto Lleó*

Servicio de Neurología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de julio de 2024

Aceptado el 22 de octubre de 2024

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y la principal causa de demencia en nuestro medio. La fisiopatología es compleja, y consiste en una cascada de fenómenos celulares desencadenados por la presencia de placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares de la proteína tau en estado agregado e hiperfosforilado¹. Los estudios de los últimos 30 años demuestran que en la forma común de EA (o mal llamada esporádica, ya que el componente familiar es habitual) no es un solo factor el que causa la enfermedad sino la interacción de varios factores biológicos y ambientales, donde confluyen aspectos como la susceptibilidad genética, aspectos inflamatorios o enfermedades asociadas. La compleja fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas en general, y la EA en particular, obviamente han dificultado y enlentecido la búsqueda de tratamientos efectivos que modifiquen el curso de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico de la EA hasta ahora ha consistido en un tratamiento sintomático de eficacia modesta asociado a intervenciones no farmacológicas y medidas de soporte social². La falta de tratamientos efectivos, asociado a la percepción por parte de la sociedad y los profesionales sanitarios de que esta enfermedad es incurable e irreversible ha generado un nihilismo a múltiples niveles que ha enlentecido el avance para conseguir tratamientos efectivos. Sin embargo, la inversión en investigación en los últimos 20 años ha propiciado la aparición de marcadores que permiten realizar un diagnóstico precoz y de los primeros tratamientos biológicos con capacidad para modificar el curso de la enfermedad³. La investigación de nuevos fármacos ha discurrido en paralelo con el desarrollo de biomarcadores en fluidos biológicos y de imagen¹. En

la última década se han desarrollado marcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) que permiten detectar los cambios de EA incluso antes de que aparezcan los síntomas, que ya están implementados en muchos hospitales. En los últimos años se han desarrollado marcadores en sangre, con resultados que en el caso de algún marcador como tau fosforilada ofrecen resultados similares al LCR⁴. Por otro lado, existen trazadores de PET aprobados en nuestro país para la detección de β -amiloide, aunque su uso se encuentra muy restringido por el alto coste y la irregular disponibilidad de instalaciones. Existen también trazadores de PET de la patología tau, y su uso clínico ha sido recientemente aprobado en Europa, aunque actualmente su uso está limitado a estudios de investigación.

Pese a la controversia sobre la magnitud del efecto de los nuevos fármacos modificadores, las dificultades en su implementación y el coste de estas medicaciones, es indudable que hemos entrado en una nueva era donde es posible modificar la progresión de la enfermedad. En este artículo revisaremos algunos aspectos relevantes sobre las nuevas terapias en investigación y las implicaciones conceptuales y prácticas. Esta revisión no pretende hacer un resumen exhaustivo de todas las estrategias terapéuticas sino revisar los puntos claves que hemos aprendido de los avances en tratamiento de la EA de la última década.

Estrategias anti-amiloide

De la misma manera que la hipótesis colinérgica guio en los años 80 el desarrollo de los inhibidores de la acetilcolinesterasa actualmente aprobados, la hipótesis de la cascada amiloide de los años 90 ha servido de guía para el desarrollo de los primeros fármacos anti-amiloides. La hipótesis de la cascada amiloide postula que el fenómeno inicial que desencadena la compleja cascada biológica de la EA que lleva a la neurodegeneración, es la presencia de placas de amiloide cerebrales⁵. Esta hipótesis emerge de la observación de los años 90 de la existencia de raros casos genéticos de EA debido

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: alleo@santpau.cat

a mutaciones en los genes de la proteína precursora de amiloide (APP) y de la presenilina 1 y 2, así como en los casos de síndrome de Down que poseen una triplicación del gen de la APP, localizado en el cromosoma 21. Esta hipótesis se ha ido refinando con los años, y mantiene que la patología amiloide no es el único factor, pero sí el fenómeno inicial y necesario para desarrollar la fisiopatología de la EA. Uno de los puntos clave para la confirmación de la hipótesis de la cascada amiloide era el argumento, hasta ahora sin respuesta, de que un tratamiento antiamiloides capaz de eliminar una parte sustancial de la patología debería tener un beneficio clínico. Hasta ahora, este argumento no había podido ser refrendado por la ausencia de estudios clínicos con terapias antiamiloides que hubieran dado un resultado positivo. En la primera década de los años 2000 diversas compañías lanzaron estudios con inhibidores de gamma- β -secretasa, las enzimas responsables del procesamiento proteolítico de la APP a partir de la cual se genera el péptido β -amiloides. En el plano teórico ambos ofrecían una buena estrategia al disminuir selectivamente la producción del péptido β -amiloides. Sin embargo, los resultados fueron negativos y en ambos casos los estudios demostraron que la reducción de β -amiloides fue mucho menor de lo esperable, y que los fármacos provocaban toxicidad asociada a la inhibición de otros sustratos procesados por las secretasas. En el caso de la enzima gamma-secretasa, la inhibición del procesamiento de la vía de Notch y el acúmulo de fragmentos C-terminales de APP parecieron los responsables de la toxicidad⁶. En el caso de la enzima β -secretasa o BACE, diversos ensayos mostraron un empeoramiento cognitivo y atrofia cerebral reversible en los pacientes tratados⁷. Las causas del empeoramiento parecen tener relación con la inhibición de otros sustratos como Sez6 (Seizure-related gene 6), relevantes para el funcionamiento normal de la sinapsis. En estos momentos se está valorando la posibilidad de nuevos ensayos con dosis más bajas de inhibidores de BACE como prevención primaria, o bien como mantenimiento tras la inmunoterapia con anticuerpos antiamiloides.

Los estudios clínicos con anticuerpos antiamiloides han representado un avance significativo y han supuesto un apoyo importante a la hipótesis de la cascada amiloide. La primera idea de que el sistema inmunitario podría ser clave en la eliminación de la patología amiloide en la EA partió del investigador Dale Schenk, que demostró que la inmunización con el péptido β -amiloides podía eliminar los depósitos de β -amiloides en un modelo de ratón de Alzheimer⁸. Este resultado estimuló la realización de diversos estudios clínicos con inmunización activa y pasiva usando el β -amiloides como diana. El primer resultado con cierta señal de beneficio clínico fue observado en el ensayo del anticuerpo antiamiloides aducanumab. Tras unos resultados positivos del estudio de fase 1 (estudio Prime), la compañía decidió realizar dos estudios fase 3 (ENGAGE y EMERGE) en pacientes con EA prodrómica y demencia leve^{9,10}. Tras un análisis de futilidad, la compañía decidió interrumpir ambos estudios. Sin embargo, un análisis posterior demostró que los pacientes tratados con la dosis superior (10 mg/Kg) mostraron un beneficio en uno de los estudios. Los datos generaron gran controversia en el seno de la FDA, que finalmente solicitó la confirmación con un nuevo estudio fase 3 (ENVISION NCT05310071). El estudio fase 3 se inició en diversos países, aunque la compañía decidió, en 2024, cerrar todo el programa clínico de aducanumab.

Los datos de aducanumab, aunque incompletos y sujetos a todo tipo de interpretaciones, representaron los primeros indicios de beneficio clínico con una estrategia antiamiloides. Los ensayos de aducanumab pusieron en evidencia que uno de los efectos adversos de los anticuerpos antiamiloides son las anomalías en imagen relacionadas con amiloide ARIA-H (micro o macrohemorragias), y ARIA-E (edema cerebral). Los ARIA son en su mayoría asintomáticos, y suelen aparecer en los primeros 6 meses de tratamiento. En el caso de aducanumab un 35% de los pacientes tratados a la dosis de 10 mg/kg presentaron ARIA-E.

Hubo que esperar a los datos de un estudio fase 3 con el anticuerpo antiamiloides lecanemab presentados en un congreso a finales de 2022³. Lecanemab es un anticuerpo de la compañía Eisai dirigido contra las protofibrillas de amiloide, y en su origen procede del laboratorio del Prof. Lars Lannfelt en Suecia que generó y validó el anticuerpo en un modelo de ratón. En este caso, los datos eran claros. El estudio fase 3 CLARITY fue claramente positivo en el objetivo primario de eficacia y en los secundarios. El estudio mostró un beneficio del fármaco del 27% en la variable primaria (escala CDR-SB) a los 18 meses respecto al placebo en pacientes con EA prodrómica y demencia leve³. Los biomarcadores mostraron un efecto claro de reducción de amiloide en los pacientes tratados y un efecto sobre los marcadores de patología tau. El estudio también mostró ausencia de cambios en los niveles de neurofilamentos, lo que sugiere que es un marcador menos específico y útil en los pacientes con EA. El estudio de lecanemab mostró ARIA-H en un 17,3% y ARIA-E en un 12,6%. Por primera vez los datos mostraban señal clínica uniforme y la capacidad de modificar la biología de la enfermedad. Un dato sorprendente y clave para la conceptualización de la EA fue la capacidad de modificar la patología tau actuando únicamente sobre la patología amiloide, demostrando claramente que la patología amiloide se sitúa más arriba en la cascada fisiopatológica.

Si bien los datos de lecanemab eran mucho más claros, la sombra y controversia de los datos de aducanumab seguían pesando en el campo. Aunque el estudio CLARITY había cumplido claramente los objetivos propuestos, se sigue discutiendo si la magnitud del efecto es suficiente para un fármaco de coste elevado y con efectos adversos no despreciables.

Los últimos acontecimientos en el campo han venido de la mano de los datos del estudio fase 3 TRAILBLAZER-ALZ con donanemab, otro anticuerpo antiamiloides de la compañía Lilly que actúa sobre el β -amiloides modificado por piroglutamato. El estudio publicado recientemente¹¹ muestra datos en la línea de lecanemab. El estudio muestra un beneficio de hasta el 35% a 18 meses. El estudio fase 3 de donanemab mostró ARIA-H en un 31,4% y ARIA-E en un 24%. La novedad de este estudio es que el diseño tuvo en cuenta la patología tau de los pacientes, estratificándola en patología media-baja o alta mediante PET con trazadores de tau. El estudio mostró que si se analizaban los pacientes en su conjunto el beneficio era superponible al estudio CLARITY con lecanemab. Sin embargo, el beneficio era mayor (hasta un 35%) en el grupo de pacientes con patología tau media-baja. Este dato es clave porque indica que el tratamiento antiamiloides es más efectivo en la fase más inicial de la enfermedad, definida por la biología y no solo por el síndrome clínico. Otro dato muy relevante es que los pacientes con patología tau alta no se beneficiaron del tratamiento a los 18 meses. Este dato es importante porque pone de relevancia la necesidad de diagnosticar en fases iniciales de la patología. Es también una mala noticia para pacientes jóvenes que suelen tener una carga alta de tau, y nos indica que posiblemente se deberán desarrollar nuestras estrategias para esta población.

La evidencia de los resultados positivos con lecanemab y donanemab contrasta con los datos del estudio con el anticuerpo gantenerumab¹² que mostró resultados negativos. El tratamiento con gantenerumab mostró un efecto mucho menor de lo esperado en cuanto a reducción de patología amiloide cerebral. El estudio fase 3 se realizó con una formulación subcutánea, a diferencia de los estudios con otros anticuerpos, y se está analizando las potenciales causas del menor efecto observado respecto a los estudios previos con gantenerumab.

Hasta la actualidad la FDA ha aprobado tres anticuerpos para la EA en EE. UU.: aducanumab por la vía acelerada, y lecanemab y donanemab por la vía tradicional. La EMA denegó la aprobación de aducanumab en noviembre de 2024 el Comité de la EMA ha recomendado la aprobación de lecanemab para uso en pacientes con Alzheimer no portadores de APOE4 o portadores de 1 copia. Hasta

la fecha lecanemab se ha aprobado en EE. UU., Israel, Reino Unido, Corea del Sur, Japón, China, Hong Kong y Emiratos Árabes Unidos. La compañía Lilly está preparando la solicitud de donanemab a la EMA y otros países y hasta la fecha se ha aprobado en Reino Unido, Japón, además de en EE. UU.

En estos momentos existen otros estudios con moléculas anti-amiloide en investigación clínica en pacientes con EA, algunas de ellas de administración subcutánea, lo que puede facilitar el acceso y reducir el coste si se llegan a aprobar.

Estrategias anti-tau

Los estudios con fármacos anti-amiloide son los más avanzados ya que empezaron primero y la patología amiloide acumula un mayor conocimiento. No obstante, en los últimos meses hemos visto avances notables en las terapias anti-tau. Uno de los hallazgos claves de los datos del estudio fase 3 con donanemab es que los pacientes con EA y alta carga de patología tau no se beneficiaron del tratamiento. Estos datos implican que el tratamiento anti-amiloide deberá aplicarse en las fases iniciales de la enfermedad definidas biológicamente (antes de que la carga de tau sea alta) y no solo por estadio clínico. Aunque estos datos deberán confirmarse en otros ensayos, otra implicación de este estudio es que los pacientes con alta carga de tau deberán ser tratados con tratamientos alternativos. Una posibilidad es el tratamiento con fármacos anti-tau. En estos momentos, se están realizando estudios con diversos anticuerpos anti-tau en la EA y, aunque muchos estudios están todavía en marcha, hasta ahora los resultados han sido negativos. Existen dudas sobre cómo un anticuerpo puede llegar a actuar sobre el acúmulo intracelular de tau y si puede frenar la transmisión interneuronal de la patología. No obstante, es todavía prematuro y habrá que esperar a obtener los datos completos de los estudios actualmente en marcha.

Uno de los resultados más sorprendentes en esta estrategia han sido los presentados acerca de los oligonucleótidos antisentido (ASO) contra tau. En concreto, se han presentado datos de que varias inyecciones de ASO anti-tau tienen la capacidad de reducir los niveles de tau en LCR y plasma y de los agregados de tau en el cerebro medido por PET con trazadores de tau¹³. Esto implica que la reducción de la expresión de tau puede inducir una respuesta glial relativamente rápida sobre la patología tau, lo que implica que los agregados son lesiones mucho más dinámicas de lo que pensábamos hasta ahora. Esta estrategia puede ser una buena alternativa para combinar con tratamientos anti-amiloide o bien para pacientes con alta carga de tau.

Otras estrategias terapéuticas

Actualmente más del 70% de las estrategias en EA está dirigida a dianas no canónicas¹⁴. Además de las estrategias anti-amiloide y anti-tau existen multitud de dianas que están siendo investigadas. Estas van desde fármacos que modulan la microglía, a inhibidores del GLP-1, a moléculas sintomáticas que pretenden aumentar la transmisión sináptica. Es muy posible que estas estrategias adicionales tengan un papel en terapias combinadas con anticuerpos anti-amiloide o bien en prevención primaria y secundaria. Es difícil anticipar el lugar que ocuparán estos fármacos y si dispondremos que fármacos de primera, segunda o tercera línea como ocurre en otras enfermedades.

Conclusiones

Los datos de los ensayos clínicos en su conjunto revelan un nuevo escenario en la EA y permiten extraer una serie de conclusiones:

- Los fármacos inhibidores de secretasas, a las dosis probadas hasta ahora, se asocian a efectos cognitivos adversos derivados de la inhibición de otros substratos además de la APP.
- Los anticuerpos anti-amiloide que no han mostrado beneficio clínico en la EA no han conseguido una reducción significativa de la patología amiloide cerebral.
- Los tres anticuerpos que han obtenido beneficio clínico tienen la capacidad de eliminar el amiloide cerebral de forma marcada durante el estudio, y se dirigen contra las formas patológicas de β -amiloide.
- El beneficio global de los estudios positivos se sitúa alrededor del 25-30% a 18 meses.
- Los pacientes en fases más iniciales de la enfermedad, definida por la biología (patología β -amiloide y carga baja de tau cerebral) se benefician más del tratamiento anti-amiloide.
- Los anticuerpos anti-amiloide con capacidad de reducir de forma sustancial la patología β -amiloide se asocian con efectos adversos tipo ARIA.
- Los ARIA son más frecuentes en pacientes portadores del alelo 4 del gen APOE.
- Los ASO anti-tau han demostrado capacidad de reducir los agregados de tau en el cerebro de pacientes con EA en los estudios en fases iniciales.
- El porfolio de fármacos investigados en la EA se ha diversificado y existen multitud de estrategias diferentes que están siendo investigadas.

Perspectivas de futuro

No es prematuro afirmar que hemos entrado en una nueva era en el tratamiento de la EA. Los primeros tratamientos biológicos de la EA, al igual que ha ocurrido con otras enfermedades, son mejorables, y tienen efectos adversos no desdeñables. Los ARIA y las reacciones de infusión son los principales efectos adversos y la experiencia de los ensayos realizados nos permite afirmar que estos son detectables y manejables.

Es muy probable que los fármacos del futuro ofrezcan un beneficio mayor a corto plazo y tengan vías de administración más fáciles que la endovenosa, como la subcutánea. Es muy probable también que veamos combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. Es probable también que los pacientes con patología tau alta necesiten un tratamiento anti-tau aislado o combinado al anti-amiloide. También es previsible que se puedan identificar subtipos biológicos diferentes dentro de la EA que se beneficien de diferentes estrategias terapéuticas. Un modelo de medicina de precisión basado en vías biológicas como ocurre en el cáncer es un escenario previsible a corto plazo.

Aunque ha empezado una nueva era en el tratamiento de la EA, el campo todavía está en su infancia. Es esperable que en uno a dos años podamos empezar a administrar tratamientos con anticuerpos anti-amiloide a los primeros pacientes. Nos esperan múltiples retos y preguntas difíciles de responder en la actualidad, pero el futuro es esperanzador para los pacientes, sus familias y para los profesionales. Disponemos de un tiempo de oro para preparar el sistema de salud, las organizaciones, y a la sociedad para estos cambios.

Financiación

Ninguna.

Consideraciones éticas

No aplica.

Conflicto de intereses

El Dr. Lleó ha recibido honorarios por consultorías de las compañías Almirall, Biogen, Eisai, Fujirebio-Europe, Grifols, Lilly, Novartis, Roche, Otsuka Pharmaceuticals, Nutricia, Novonordisk y Zambón. El Dr. Lleó es coautor de una patente de marcadores de sinaptopatías en enfermedades neurodegenerativas (Nº: EP18382175.0, PCT/EP2019/056535).

Bibliografía

1. Lleó A, Cavedo E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreasen N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:41–55.
2. Lleó A, Greenberg SM, Growdon JH. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:513–33.
3. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9–21.
4. Alcolea D, Beeri MS, Rojas JC, Gardner RC, Lleó A. Blood Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Implications for the Clinical Neurologist. *Neurology*. 2023;101:172–80.
5. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256:184–5.
6. Lleó A, Saura CA. γ -secretase substrates and their implications for drug development in Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem*. 2011;11:1513–27.
7. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2018;378:1691–703.
8. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999;400:173–7.
9. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50–6.
10. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9:197–210.
11. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330:512–27.
12. Bateman RJ, Cummings J, Schobel S, Salloway S, Vellas B, Boada M, et al. Gantenerumab: an anti-amyloid monoclonal antibody with potential disease-modifying effects in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14:178.
13. Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, Vijverberg EGB, de Deyn PP, Ducharme S, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPT_{RS} in mild Alzheimer's disease: a phase 1 b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*. 2023;29:1437–47.
14. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023;9:e12385.