

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PRESENTE Y FUTURO

Autores: Daimer Pérez Orozco², Fernando Camacho Díaz², Alan Miranda Ruiz², Danna Ayala Ramos², Neyder Contreras Puentes¹, 1.Q.F Msc. Docente investigador grupo Ginumed; Corporación Universitaria Rafael Núñez. 2.MD, Ginumed, Corporación Universitaria Rafael Núñez

Editorial

El aumento de la longevidad en la población general ha provocado un incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas, de esta forma se ha logrado una mejor comprensión de la morbilidad en edades avanzadas. Así, la demencia más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), un trastorno neuro- degenerativo que se caracteriza por deterioro progresivo de la memoria, el comportamiento y la función cognitiva (1, 2). Las señales de identidad de la patología se identifican por placas neuríticas basadas en depósitos extracelulares de β -amiloide en el tejido cerebral y los enredos neurofibrilares que son depósitos intraneuronales de proteínas tau hiperfosforiladas insolubles (3). La EA se considera una enfermedad multifactorial; planteadas desde teorías importantes como: la hipótesis colinérgica y amiloideas.

Varios factores de riesgo como el aumento de la edad, factores genéticos, lesiones en la cabeza, enfermedades vasculares, infecciones y modificadores ambientales juegan un papel trascendental en el desarrollo y progresión de la enfermedad (4). Según datos de la organización mundial de la salud, la demencia afecta a nivel mundial a unos 50 millones de personas, y se estima que el 60% a 70% de las demencias corresponden a enfermedad de Alzheimer, y se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050(5).

El desarrollo de nuevas terapias destinadas a ralentizar y eventualmente prevenir la progresión de la EA sigue siendo un importante objetivo de salud pública internacional; como es bien sabido al día de hoy no existe una terapia farmacológica que resuelva o detenga la progresión de EA, lo cual deja un panorama de un tratamiento específicamente sintomático.

Actualmente el abordaje de la EA está limitado a dos líneas terapéuticas, la primera son los inhibidores de la colinesterasa donepezil, rivastigmina y galantamina, los cuales se recomiendan como terapia para pacientes con demencia leve, moderada o grave de EA (6). En general, los inhibidores de la colinesterasa muestran efectos beneficiosos sobre la cognición, actividad de la vida diaria, comportamiento, y mejoría clínica general (7).



Y la segunda es la memantina, que tiene actividad como antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D- aspartato y agonista de dopamina, está aprobada para su uso en pacientes con EA de moderada a grave (examen de estado mini-mental [MMSE] <15) que muestran dificultad con la atención y el estado de alerta (8). Incluso algunos estudios han encontrado que el tratamiento crónico con memantina de por lo menos 4 meses mejora la neuro- degeneración implicada en la EA (9). Desde el año 2014, se ha propuesto una opción de tratamiento consistente en una combinación de dosis fijas con donepezil y memantina para el tratamiento de pacientes con EA de moderada a grave que están en terapia de donepezil estable (10).

Actualmente algunos pacientes prefieren la terapia alternativa en estos se emplean moléculas como la huperzina A nutracéutica que ha mostrado beneficios tanto en la función de la memoria como en las actividades de la vida diaria (11). Y otros suplementos de ácidos grasos omega-3 incluyendo aceite de pescado han sido estudiados. Dos estudios aleatorizados, controlados y doble ciegos mostraron una mejora en el pensamiento y la memoria en pacientes con deterioro cognitivo leve que tomaron suplementos de aceite de pescado, aunque estos estudios estaban limitados por el tamaño de una pequeña muestra (12,13).

La mayoría de los agentes terapéuticos en desarrollo en los



últimos 15 años han fracasado; la EA es una de las áreas terapéuticas menos atendidas con tratamientos farmacológicos.

La mayoría de los agentes terapéuticos en desarrollo en los últimos 15 años han fracasado; la EA es una de las áreas terapéuticas menos atendidas con tratamientos farmacológicos. Casi todos los ensayos realizados hasta la fecha han sido de monoterapia comparando un agente activo con placebo con o sin un agente estándar de terapia de fondo, como inhibidores de la colinesterasa o memantina (14). Actualmente se desarrollan varios tratamientos modificadores de la enfermedad, que se incluyen como terapia complementaria dado que estos se realizan en pacientes que ya están recibiendo una terapia de fondo sea con inhibidores de colinesterasa o memantina, en este sentido es importante esto ya que permite analizar el comportamiento farmacológico de una nueva molécula frente a un estándar que ya se ha aprobado y utilizado. Uno de los objetivos principales que se han trazado estos estudios es inhibir la BACE 1, la cual es encargada de iniciar la producción del β amiloide tóxico ($A\beta$) (15). Un ensayo de fase III controlado con placebo de un inhibidor de BACE 1, verubecestat (MK-8931), en pacientes con EA se dio por terminado luego de que un análisis de seguridad inicial no estableciera una relación riesgo/beneficio positiva (16,17). Aun cuando ya se habían demostrado hallazgos prometedores en un ensayo de fase I al reducir $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ en el líquido cefalorraquídeo de sujetos sanos y pacientes con EA leve a moderado (18).

Estos fracasos en el intento de nuevas moléculas terapéuticas en EA puede hacer pensar que es poco probable que el uso de un inhibidor de BACE 1 en pacientes que han acumulado suficiente depósito de $A\beta$ para tener demencia tenga beneficios clínicos.

En el mismo esfuerzo por lograr impactar sobre la fisiopatología amiloide se han hecho ensayos hasta fase III del uso de anticuerpos monoclonales humanizados o totalmente humanos (mAbs), y lo que conlleva es una respuesta inmunológica frente al péptido $A\beta$, por ende, su objetivo te-

rapéutico es evitar la placa amiloide, ejemplo de ellos son aducanumab, gantenerumab y crenezumab (19–21). Sigue la controversia sobre cuál teoría fisiopatológica se deben seguir los estudios si es atacando los depósitos $A\beta$, o por el contrario a la hiperfosforilación de la proteína tau, aunque de esta última no se reportan ensayos clínicos en los cuales se incluya, por consiguiente, el tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer sigue siendo focalizado en la mejoría de los síntomas y las opciones futuras podrían impactar en la modificación de la enfermedad.





ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PRESENTE Y FUTURO

Referencias

- Allergan USA. (2016). *Namzaric (clorhidrato de memantina y donepezil)*. namzarichcp.
- Batista Delgado, A. N., Suárez González, E., & Otero Borges, L. (2015). Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*, 26(4), 6–0.
- Bo, Y., Zhang, X., Wang, Y., You, J., Cui, H., Zhu, Y., et al. (2017). The n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improved the cognitive function in the Chinese elderly with mild cognitive impairment: A double-blind randomized controlled trial. *Nutrients*, 9(1), 1–11.
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease. *Molecules*, 25(24), 5789.
- Cummings, J. L., Tong, G., & Ballard, C. (2019). Treatment combinations for Alzheimer's disease: Current and future pharmacotherapy options. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(3), 779–794.
- Egan, M. F., Kost, J., Tariot, P. N., Aisen, P. S., Cummings, J. L., Vellas, B., Sur, C., Mukai, Y., Voss, T., Furtek, C., Mahoney, E., Harper Mozley, L., Vandenberghe, R., Mo, Y., et al. (2018). Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 378(18), 1691–1703.
- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Revista de Neurología*, 66(11), 377–386.
- Grossberg, G. T., Manes, F., Allegri, R. F., Gutiérrez-Robledo, L. M., Gloger, S., Xie, L., et al. (2013). The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*, 27(6), 469–478.
- Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., et al. (2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 366(10), 893–903.
- Kennedy, M. E., Stamford, A. W., Chen, X., Cox, K., Cumming, J. N., Dockendorf, M. F., et al. (2016). The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS β -amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients. *Science Translational Medicine*, 8(363), 1–14.
- Lee, L. K., Shahar, S., Chin, A. V., & Yusoff, N. A. M. (2013). Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): A 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 225(3), 605–612.
- Mackey, H., Cho, W., Ward, M., Fang, Y., Suliman, S., Ho, C., et al. (2016). P2-006: Exploratory analyses of cognitive effects of crenezumab in a mild Alzheimer's disease subpopulation of a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 2 study (ABBY). *Alzheimer's & Dementia*, 12(7), P610. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.1210>
- Matej, R., Tesar, A., & Rusina, R. (2019). Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: A clinical and neuropathological overview. *Clinical Biochemistry*, 73, 26–31.
- Merck. (2018). *Merck announces discontinuation of APECS study evaluating verubecestat (MK-8931) for the treatment of people with prodromal Alzheimer's disease* [Comunicado de prensa]. <http://www.mrknewsroom.com/news-release/research-and-development-news/merck-announces-discontinuation-apecs-study-evaluating-ve>
- Novakovic, D., Feligioni, M., Scaccianoce, S., Caruso, A., Piccinin, S., Schepisi, C., et al. (2013). Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 1359–1364.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Demencia: Enfermedad de Alzheimer*.
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., et al. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50–56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
- Stazi, M., & Wirths, O. (2021). Chronic memantine treatment ameliorates behavioral deficits, neuron loss, and impaired neurogenesis in a model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 58(1), 204–216.
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, 1–9.
- Xing, S. H., Zhu, C. X., Zhang, R., & An, L. (2014). Huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: A meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Yan, R. V. (2015). Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *The Lancet Neurology*, 13(3), 319–329.