

*Resumen de la ponencia sobre avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del
Dr. Ricardo Allegri*

**Resumen de la ponencia sobre avances en el tratamiento de la enfermedad de
Alzheimer del Dr. Ricardo Allegri**

Érika Pazmiño Peruzza
Esp. en Psicología Clínica Mental

Este trabajo parte de una Conferencia realizada por el Dr. Ricardo Allegri en el marco del XVII Congreso venezolano de neurología que se llevó a cabo en la ciudad de Valencia el 02 de octubre de 2014, siendo patrocinada por laboratorios Novartis.

El Dr. Allegri es presidente actual del Departamento de Neurología Cognitiva, Neuropsicología y Neuropsiquiatría en el Instituto Neurológico de Investigación Raúl Carrea (FLENI) de Buenos Aires. Además, es investigador principal del Instituto Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina (CONICET). Ha sido Presidente del Consejo de Investigación de Salud de la Junta de Buenos Aires desde 2008 y ha publicado extensamente en revistas neurológicas y libros (más de 160 artículos revisados y más de 40 capítulos de libros), así mismo ha co-editado siete libros y recibido más de 36 premios en los campos de la Neurología y Psiquiatría. También, participó en la junta directiva de la Asociación Internacional de Psicogeriatría, es miembro de la Academia Americana de Neurología y miembro de pleno derecho de la Sociedad Neurológica Argentina.

La Enfermedad de Alzheimer constituye una epidemia, lo cual se relaciona con el aumento de la expectativa de vida, que se ha duplicado en pocos años. En 200 años

(1840-2040) se pasa de 45 años de expectativa de vida a casi 90 años. Con ello aparecen enfermedades edad-dependientes.

El número proyectado entre el 2008 y el 2050 de pacientes con demencia va de 30 millones a 104 millones. Esto se complica mucho más cuando se habla del diagnóstico de deterioro cognitivo y de pre-demencia con variabilidad de casusas, con lo cual este número se duplica.

El modelo fisiopatológico que hoy usamos tiene que ver con las dos marcas que ya había descrito Alois Alzheimer. Los depósitos de amiloide y la degeneración neurofibrilar (muerte neuronal). La muerte neuronal o degeneración neurofibrilar se relaciona en su topografía con el deterioro cognitivo pero no así el depósito amiloideo. Las zonas del depósito amiloideo no están en relación a la clínica, ni en relación a la degeneración neurofibrilar y esto es algo que se evidencia con los biomarcadores.

Los biomarcadores tratan de marcar tanto el amiloide como la degeneración neuronal. Esto se puede ver en las distintas etapas evolutivas de la enfermedad. Desde la etapa pre-sintomática, el deterioro cognitivo leve a la demencia propiamente dicha.

Las marcas fisiopatológicas de la enfermedad son:

*Resumen de la ponencia sobre avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del
Dr. Ricardo Allegri*

- Marcación amiloidea: Es el ABeta42 que marca el depósito amiloideo.
- Degeneración Neurofibrilar: Con mayor desarrollo actualmente. Son el PET con FDG y correlaciona con la sintomatología clínica, la resonancia con la volumetría hipocámpica y el estudio de la TAU en LCR

EL TAU en LCR no precisa la aparición de la enfermedad pero la conjunción de TAU y ABeta si marca la enfermedad.

Actualmente existe un proyecto internacional que estudia todo lo que tiene que ver con biomarcadores, el proyecto ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). Éste intenta lograr una homogenización internacional de estos biomarcadores para poder estudiar fisiopatológicamente a la enfermedad y discutir los hallazgos.

El marcador más sensible es la marcación neuropsicológica, pero el segundo marcador es la volumetría hipocámpica que ayuda a precisar el diagnóstico. Nadie puede hacer un diagnóstico de Alzheimer solo con una volumetría hipocámpica. El diagnóstico es un diagnóstico clínico y más allá de todos los biomarcadores el diagnóstico sigue siendo clínico. Uno le pone el nombre y apellido a lo que está viendo propiamente en el paciente.

De acuerdo con estudios realizados, si un paciente tiene clínica de Alzheimer no tiene sentido hacerle

este tipo de estudios porque uno no cambia el diagnóstico. Donde cambia el diagnóstico es en Déficit Cognitivo Leve (DCL) y en las presentaciones atípicas, la APP o la variante frontal, la variante conductual de la demencia fronto-temporal y en los pacientes con enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano.

Los tratamientos actuales en EA están dirigidos tanto a lo cognitivo, como a mejorar o maximizar la calidad de vida, tratar de actuar sobre lo funcional, sobre la conducta y ayudar a la sobrecarga del cuidador.

Los tratamientos que están en este momento aprobados por las agencias regulatorias en Argentina son: Los anticolinesterásicos, entre los que se encuentran Donepecilo, Galantamina y Rivastigmina; y los reguladores glutamatergicos donde se encuentra la Memantina, esto no dista de lo que hay aprobado en Venezuela. Además, también están los factores neurotróficos como la Cerebrolisina y el Souvenaid como suplemento alimenticio.

No hay ninguna duda que los anticolinesterásicos producen más beneficios que no tratar a los pacientes farmacológicamente. Esto tanto desde la perspectiva de los trabajos clínicos y desde la medicina basada en la evidencia. Lo mismo pasa con memantina.

En el trabajo de Oscar López acerca de la mejora u optimización de la evolución de los pacientes, se comparó el uso de anticolinesterásicos solos y anticolinesterásicos con

*Resumen de la ponencia sobre avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del
Dr. Ricardo Allegri*

memantine. En los resultados se evidencia que hay eficacia más notable si se usan en conjunto.

La cerebrolisina a su vez, es una combinación de péptidos y aminoácidos de bajo peso molecular derivados del tejido cerebral de cerdos, que ha mostrado propiedades neuroprotectoras y neurotróficas. Se utiliza ampliamente en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo en Rusia y China. Lo que le falta a la cerebrolisina son estudios multicéntricos que corroboren su eficacia.

El suvenaid viene de la mano de toda la historia de la dieta mediterránea, no es primera línea de tratamiento, sino un complemento.

Los tratamientos de primera línea son los anticolinesteráticos, los de segunda línea es la memantina y de ahí para adelante se habla de otras posibilidades, no propiamente de tratamiento.

El estudio IDEAL en el 2000 (Investigation transDermal Excelon in Alzheimer) se hace con 1195 pacientes que fueron seguidos por 6 meses, en los cuales buscaron que era lo que pasaba con la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la Rivastigmina en parches. Los beneficios son: Mayor estabilidad en sangre, menos efectos adversos y adecuada eficacia.

Otro estudio, el OPTIMA (OPTImizing tansdermal excelon in Mild to moderate Alzheimer's disease) lo que trata es de ver y optimizar la dosis

del parche de 20cm, éste era efectivo pero daba mayores efectos adversos y era más complicado, comparado con el parche de 15cm que tiene mejor rendimiento con respecto a los efectos adversos. Esto lleva a la aprobación en el 2012 del parche de 15cm para uso en EA en fase moderada a severa.

Todo lo hasta ahora dicho sobre el tratamiento, incluyendo lo del parche está claramente demostrado en la enfermedad de Alzheimer pero no hay trabajos que lo demuestren en Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Sólo existe un trabajo, el de Ronald Petersen de la Clínica Mayo, que demuestra que el Donepecilo puede ser eficaz al año pero no a los 3 años del diagnóstico.

Allegri refiere que “no hay trabajos, ni va ha haber trabajos que demuestren si estas drogas cumplen los preceptos de medicina basada en la evidencia porque ya hay otra generación de drogas que se están probando, pero mientras tanto, nosotros como la mayoría de los grupos, seguimos utilizando este tipo de medicación en lo que es el DCL aunque no existan trabajos que validen la efectividad del mismo en DCL”.

El gran objetivo terapéutico en los últimos años y en los que vienen son los modificadores de enfermedad. Entre ellos la niña bonita son los que actúan sobre el amiloide. Entre los modificadores de la enfermedad se encuentra: La inmunoterapia (Pasiva o activa). Laboratorios Novartis se encuentra actualmente realizando trabajos sobre la inmunoterapia activa con inhibidores de metasecretasa.

*Resumen de la ponencia sobre avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del
Dr. Ricardo Allegri*

Existen compuestos en fase I sobre inmunización activa, compuestos en fase II estudiándose en prodrómico de enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Alzheimer muy temprana.

Por último, está lo que son las terapias neurorestaurativas, que son los trabajos que se están haciendo ahora con Cerebrolisina. Ya está empezando un trabajo en Alemania, Canadá, España y varios países de Latinoamérica, sobre lo que es esta terapia.

Cuando uno se pregunta qué es lo que pasa con la EA, lo que está claro es que el objetivo no está sobre la demencia de tipo Alzheimer y allí es donde todos los antiamiloides han fallado.

Los niveles de acción deben estar o en el deterioro cognitivo leve o en el presintomático, presintomático esporádico o autosómico dominante.

Uno de los tres trabajos más importantes que están en desarrollo presintomático, es el estudio del AD4 que estudia la enfermedad presintomática en formas esporádicas. Este es un estudio criticable porque por más que alguien normal tenga biomarcadores no se sabe cuándo va a hacer la sintomatología.

Conclusiones:

Las opciones de tratamiento para la Enfermedad de Alzheimer no han variado mucho en los últimos años pese a todas las investigaciones en los que se sigue trabajando, sin embargo, aparecen nuevas posibilidades,

especialmente con la Cerebrolisina, que sin embargo aún ameritan estudios que confirmen su efectividad, así como los estudios sobre inmunoterapia que comienzan a realizarse.

Para el DCL las opciones de tratamiento son aun menores en cuanto a aproximaciones farmacológicas se refiere, por lo que debe seguirse apostando por la estimulación cognitiva. Queda ratificado a través de la revisión de esta ponencia, que no hay tratamiento farmacológico que haya demostrado efectividad en el DCL.

Se confirma que la Rivatigmina se puede utilizar en los 3 estadios de la enfermedad y que el parche tiene estabilidad en sangre, siendo la mejor dosis a partir de los 10cm y el parche de 15cm la dosis óptima.

Bibliografía

Allegri, R. (2014) Avances en el tratamiento de la EA. XVII Congreso venezolano de neurología. Valencia-Venezuela.