

La enfermedad de Alzheimer

¿Qué es la demencia?

La demencia es la pérdida de la función cognitiva – pensar, recordar, razonar- hasta el punto que interfiere con la vida y las actividades diarias de las personas. La demencia abarca desde un estado leve, cuando se empiezan a afectar la función cognitiva y las habilidades cotidianas, hasta el estado más grave, en el que el paciente depende por completo de otras personas para desarrollar las actividades básicas de la vida diaria.¹

Estadísticas Mundiales²

- Se estima que actualmente hay 47 millones de personas con demencia en todo el mundo.
- Se prevé que haya cerca de 75 millones de personas en 2030 y 132 millones en 2050.
- Los costes totales mundiales estimados del cuidado de la demencia fueron de \$818.000 millones en 2015.

¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?

La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de demencia, y afecta al 60-80% de los casos de demencia.^{2,3} Se trata de una enfermedad irreversible y degenerativa del cerebro que afecta progresivamente la memoria y la capacidad de pensar, hasta llevar, finalmente, a la incapacidad de llevar a cabo las tareas más simples.¹ El principal factor de riesgo conocido es la edad avanzada, y la probabilidad de desarrollar la enfermedad se duplica cada cinco años a partir de los 65 años. Después de los 85 años, el riesgo alcanza casi el 50%.⁴

Cambios en el cerebro debido a la enfermedad de Alzheimer

Se están investigando dos proteínas específicas –la beta amiloide y la tau- como posibles biomarcadores (indicadores cuantificables) de la enfermedad de Alzheimer. La acumulación anormal en el cerebro de estas proteínas conduce al desarrollo de placas de amiloide y de ovillos neurofibrilares de tau que causan la muerte neuronal.

Síntomas de la enfermedad de Alzheimer⁷

- Pérdida de memoria que interfiere con la vida diaria.
- Dificultades para planificar o resolver problemas.
- Dificultad para completar tareas rutinarias en casa, en el trabajo o de ocio.
- Pérdida de orientación temporal o espacial.
- Problemas para entender imágenes visuales y las relaciones espaciales
- Problemas de lenguaje hablado o escrito.
- Colocación de objetos en lugares inusuales y pérdida de la capacidad de recordar las acciones
- Juicio disminuido o empobrecido.
- Retraimiento en actividades sociales o laborales
- Cambios de humor y de personalidad.

La investigación ha demostrado que la corteza cerebral – que se relaciona con la capacidad de pensamiento, planificación y recuerdo– es la primera área del cerebro que se ve afectada. En concreto, es aquí donde se acumulan los depósitos de placa amiloide. A medida que la enfermedad avanza, otras zonas del cerebro también experimentan una amplia afectación neuronal hasta que finalmente el daño alcanza a todas las estructuras cerebrales. Se cree que los cambios en el cerebro (debido a la acumulación de las placas de amiloide) en la enfermedad de Alzheimer comenzarían 20 años antes (o incluso antes) de la aparición de los primeros síntomas.^{1,5}

La investigación reciente avanza en el entendimiento de cómo se presentan los síntomas. La dificultad para recordar conversaciones recientes, nombres o acontecimientos son síntomas de deterioro cognitivo y suelen ser los primeros síntomas en aparecer. Los síntomas de deterioro funcional indican el establecimiento de la demencia clínica y aparecen posteriormente cuando la enfermedad está más avanzada. El deterioro funcional

incluye la dificultad en ejecutar y completar tareas, así como participar en actividades sociales.⁶

¿Cómo se diagnostica el Alzheimer?

Con el aumento de la esperanza de vida y consecuentemente con el aumento de la prevalencia de la demencia, la detección precoz cada vez resulta más importante. Aunque los abordajes terapéuticos de la enfermedad pueden variar entre países, el diagnóstico suele ser iniciado por el médico de Atención Primaria, con una variedad de pruebas, que incluyen:

- Historial médico completo y antecedentes familiares, incluyendo cambios en las habilidades cognitivas y de comportamiento
- Derivación a especialistas (i.e. neurólogos) para confirmar el diagnóstico,
- Test cognitivos y exámenes físicos y neurológicos

Los avances recientes en las técnicas de imagen cerebral han mejorado la capacidad de detectar los cambios que ocurren en el cerebro con la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad se dispone de trazadores de imagen PET (tomografía por emisión de positrones), cuyo uso está aprobado en muchos países, y que están diseñados para unirse a las placas amiloides y confirmar su presencia.⁸

Tratamientos Disponibles

Aunque los tratamientos actuales para la enfermedad de Alzheimer no detienen el avance de la enfermedad, pueden proporcionar una mejoría temporal de los síntomas y por consiguiente de la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. Actualmente se encuentra en marcha un esfuerzo mundial para encontrar mejores vías para tratar la enfermedad, ralentizar su avance, retrasar su establecimiento y prevenir su desarrollo.⁹

¹ National Institute on Aging. Alzheimer's Disease Fact Sheet. <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-fact-sheet>. Publicado en mayo 2015. Último acceso en mayo 2016.

² Alzheimer's Disease International. Dementia statistics. <http://www.alz.co.uk/research/statistics>. Último acceso en mayo 2016.

³ Alzheimer's Association. What Is Dementia? <http://www.alz.org/what-is-dementia.asp>. Publicado en enero 2016. Último acceso en mayo 2016.

⁴ Alzheimer's Association. What We Know Today About Alzheimer's Disease. http://www.alz.org/research/science/alzheimers_disease_causes.asp. Publicado en enero 2016. Último acceso en mayo 2016.

⁵ Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. http://www.alz.org/documents_custom/2016-facts-and-figures.pdf. Último acceso en mayo 2016.

⁶ Liu-Seifert H., et al. Cognitive and Functional Decline and Their Relationship in Patients with Mild Alzheimer's Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 43 (2015) 949–955 DOI 10.3233/JAD-140792.

⁷ Alzheimer's Association. 10 Early Signs and Symptoms of Alzheimer's. http://www.alz.org/alzheimers_disease_10_signs_of_alzheimers.asp. Último acceso en mayo 2016.

⁸ Alzheimer's Association. Alzheimer's and Dementia Testing for Earlier Diagnosis. http://www.alz.org/research/science/earlier_alzheimers_diagnosis.asp#Brain. Último acceso en mayo 2016.

⁹ Alzheimer's Association. What Is Alzheimer's? http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp#basics. Último acceso en mayo 2016.

El Alzheimer y Lilly

La enfermedad de Alzheimer supone una carga significativa para los pacientes, sus cuidadores y toda la sociedad a nivel global. La investigación en esta enfermedad data de finales de la década de 1880, cuando el Dr. Alois Alzheimer descubrió las alteraciones histológicas que después se conocieron como placas de amiloide y ovillos neurofibrilares, en el cerebro de una mujer de 51 años, la Sra. Auguste D.¹

Durante un discurso en Tubingen, Alemania, en 1906, el Dr. Alzheimer presentó sus observaciones iniciales sobre los síntomas y la patología de la enfermedad conjuntamente por primera vez. En ese encuentro los hallazgos del Dr. Alzheimer tuvieron una mínima repercusión, pero eso no le desanimó y siguió su investigación con casos similares. Finalmente, el Dr. Alzheimer fue reconocido por su investigación sobre el cerebro y en 1910, Emil Kraepelin, psiquiatra y colega del Dr. Alzheimer, dio el nombre de “Enfermedad de Alzheimer” a esta patología en su libro, *Psychiatrie*.¹



1995: Lilly compró la casa donde nació el Dr. Alzheimer para ayudar a preservar la historia y honrar su contribución a la comprensión de la enfermedad de Alzheimer. Hoy en día, la casa es un lugar conmemorativo, museo y sala de reunión.

El largo compromiso de Lilly con la enfermedad de Alzheimer se inició en 1988, cuando estableció una colaboración con Athena Neurosciences para obtener una mejor comprensión de los procesos básicos que se cree que llevan al desarrollo de la enfermedad. La colaboración con Athena generó herramientas que demostraron ser de suma utilidad en el descubrimiento de fármacos, incluyendo ensayos o tests, modelos de animal transgénico y otras tecnologías. De igual manera, ayudó a establecer una red global de investigadores, clínicos y líderes de opinión con los que Lilly continúa compartiendo sus esfuerzos de investigación en la enfermedad de Alzheimer.

Lilly tiene potenciales medicamentos y herramientas de diagnóstico en varios estadios de desarrollo clínico para el tratamiento del Alzheimer y otras demencias, incluyendo siete moléculas en desarrollo y tres herramientas de diagnóstico. Específicamente, se están desarrollando programas de investigación que se dirigen a beta-amiloide y tau, dos reconocidos biomarcadores de la enfermedad, junto con pruebas diagnósticas de imagen por tomografía de emisión de positrones (PET) que permite a los investigadores ver el depósito de ambas proteínas en el cerebro de pacientes vivos.

Moléculas en investigación	Fármacos para el diagnóstico
<ul style="list-style-type: none">• Solanezumab (fase 3)• Inhibidor BACE (AZD3293) (fase 3)• Anticuerpo monoclonal N3pG-Aβ (fase 1)• Inhibidor BACE (fase 1)• Anticuerpo Aβ Fab PEG (fase 1)• Anticuerpo Tau (fase 1)• Potenciador D1 (fase 1)	<ul style="list-style-type: none">• Amyvid™ (Inyección de Flortetapir F 18)²• Flortetapir (¹⁸F-AV-1451) (fase 3)• Test Aβ de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) (acuerdo con Roche Diagnostics)

La sólida cartera de medicamentos en desarrollo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de Lilly está formada por moléculas destinadas a diagnosticar y retrasar la progresión de la enfermedad. Además, Lilly continúa investigando nuevos mecanismos de acción, lo que demuestra su compromiso continuado para ayudar a los afectados por esta devastadora enfermedad.

¹ Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2003;5(1):101-108.

² Amyvid [package insert]. Indianapolis, IN: Lilly USA, LLC; 2014.

Entendiendo la progresión de la enfermedad de Alzheimer

El Alzheimer, una enfermedad a día de hoy sin tratamiento curativo, es la forma más común de demencia y afecta entre el 60 y el 80% de los casos de demencia.¹ En 2015, aproximadamente 46,8 millones de personas en todo el mundo tenían algún tipo de demencia.²

La enfermedad de Alzheimer afecta con mayor frecuencia a los mayores de 65 años, siendo una enfermedad progresiva que causa alteraciones en la cognición y consecuentemente en la capacidad funcional.³ Los síntomas de deterioro cognitivo son aquellos asociados con la pérdida de memoria y pueden incluir el olvido de palabras habituales, dificultad para recordar nombres, problemas para planificar u organizar actividades y/o el olvido de la ubicación de un objeto.⁴ Los síntomas de deterioro funcional se asocian con la ejecución y finalización de tareas, como conducir y participar en actividades sociales.⁴

Relación entre cognición y funcionalidad

Aunque en la actualidad no hay cura para la enfermedad de Alzheimer, la ciencia está avanzando en el entendimiento de cómo se originan los síntomas. Estudios recientes sugieren que los síntomas de deterioro cognitivo son de los primeros en aparecer, y que este deterioro en las habilidades cognitivas precede al deterioro en las habilidades funcionales.^{5,6,7} Por consiguiente, el efecto del tratamiento en la funcionalidad puede requerir más tiempo para poder ser observado en los estudios clínicos. Actualmente, la demencia de tipo Alzheimer se define por el inicio del deterioro funcional; sin embargo, el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer tiene lugar antes del establecimiento de la demencia propiamente dicha. Este conocimiento ha dado lugar a que la investigación se centre en pacientes con formas más tempranas de la enfermedad de Alzheimer con el objetivo de ralentizar la progresión de la enfermedad.

Apoyando la investigación

El deterioro cognitivo precede y predice el deterioro funcional en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer (Zadhane L., et al.)⁵

- Se utilizó el análisis de panel cruzado autorregresivo (autoregressive cross-lagged panel analysis - ARCL) para analizar la relación entre la cognición y la funcionalidad en un estudio clínico longitudinal y multicéntrico en 517 pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- Los análisis hallaron que las puntuaciones cognitivas predecían significativamente el deterioro funcional futuro en 11 de las 11 veces, mientras que las puntuaciones funcionales predecían las subsiguientes puntuaciones cognitivas sólo en 3 de las 11 veces.
- Conclusión: el deterioro cognitivo parece preceder y ser causa del deterioro funcional antes y después de un diagnóstico de demencia.

El deterioro cognitivo precede y predice el deterioro funcional en la enfermedad de Alzheimer en estadio leve. (Liu-Seifert H., et al.)⁶

- El análisis de panel ARCL se aplicó a los datos de los estudios EXPEDITION y EXPEDITION2, ambos en fase 3 de desarrollo clínico, controlados con placebo, de 80 semanas de duración,

que investigaron el uso de solanezumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer de grado leve a moderada.

- El análisis de los datos reveló que entre los pacientes del grupo placebo con enfermedad de Alzheimer en estadio leve, el deterioro cognitivo predecía significativamente el deterioro funcional futuro en 5 de cada 6 veces, mientras que las puntuaciones funcionales predecían el subsiguiente deterioro en las puntuaciones cognitivas sólo en 1 de cada 6 veces.
- Conclusión: el deterioro cognitivo precedió y predijo el subsiguiente deterioro funcional en la enfermedad de Alzheimer de grado leve.

El deterioro cognitivo y funcional y su relación en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio leve. (Liu-Seifert H., et al.)⁷

- Se usaron la Escala de Evaluación de Alzheimer-Subescala Cognitiva (ADAS-Cog) y el Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer-Actividades de la Vida Diaria (ADCS-ADL) para evaluar los datos agrupados de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio leve procedentes de los estudios de solanezumab EXPEDITION y EXPEDITION2.
- Las escalas ADAS-Cog y ADCS-ADL mostraron que el deterioro cognitivo era más evidente que el deterioro funcional en la enfermedad de Alzheimer leve, y que su correlación aumentaba con el tiempo. Además, el análisis de rutas (path analyses) demostró que el efecto del tratamiento sobre la funcionalidad estaba principalmente mediado por el efecto del tratamiento sobre la cognición.
- Conclusión: los hallazgos de este estudio son consistentes con la hipótesis de que el deterioro funcional está principalmente determinado por el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer de grado leve, y que el efecto del tratamiento sobre la cognición explicaría mayoritariamente el efecto del tratamiento sobre la funcionalidad.

¹ Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*. Disponible en: http://www.alz.org/documents_custom/2016-facts-and-figures.pdf. Último acceso en mayo 2016.

² Alzheimer's Disease International. Dementia Statistics. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/statistics>. Último acceso en mayo 2016.

³ Alzheimer's Association. What is Alzheimer's? Disponible en: http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp. Último acceso en mayo 2016.

⁴ Alzheimer's Association. Stages of Alzheimer's. Disponible en: http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp. Último acceso en mayo 2016.

⁵ Zadhane L., et al. *PLOS One*. September 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0073645.

⁶ Liu-Seifert H., et al. Cognitive Impairment Precedes and Predicts Functional Impairment in Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 47 (2015) 205–214 DOI 10.3233/JAD-142508.

⁷ Liu-Seifert H., et al. Cognitive and Functional Decline and Their Relationship in Patients with Mild Alzheimer's Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 43 (2015) 949–955 DOI 10.3233/JAD-140792.

La importancia de los ensayos clínicos en la investigación de la enfermedad de Alzheimer

Un ensayo clínico es un estudio científico realizado en personas para determinar si un fármaco es efectivo y, en tal caso, conocer cuál es su mecanismo de acción. Se realizan no sólo para determinar si los tratamientos son seguros y eficaces, sino también para evaluar otros aspectos también relevantes, como es la mejora de la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas.¹

La participación en ensayos clínicos para la enfermedad de Alzheimer

Los ensayos clínicos son esenciales para obtener medicamentos innovadores, y constituyen una oportunidad, tanto para pacientes como para sus cuidadores, para desempeñar un papel más activo en el manejo de la enfermedad y contribuir en los avances científicos.

Se estima que será imprescindible la participación de alrededor de 50.000 personas (incluyendo tanto pacientes con la enfermedad de Alzheimer como controles sanos) en los más de 130 ensayos clínicos que se están actualmente llevando a cabo en esta enfermedad y en otras demencias.

Los beneficios de participar en estos proyectos de investigación pueden incluir²:

- Recibir atención por parte de un equipo médico experto, en instituciones de reconocido prestigio.
- Ayudar a las futuras generaciones contribuyendo a la investigación en la enfermedad de Alzheimer.
- Tener la oportunidad de ser tratados con fármacos en investigación antes de que estén comercializados.

Ensayos clínicos actuales en la enfermedad de Alzheimer

Además de los ensayos clínicos en la enfermedad de Alzheimer en los que Lilly es el promotor, Lilly también apoya este tipo de investigación a través de alianzas público-privadas. Entre ellas, se encuentran el estudio A4 (Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's study) y el estudio DIAN-TU (Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit).

- **Estudio A4:** El objetivo de este estudio consiste en determinar si el tratamiento con un anticuerpo monoclonal en investigación, dirigido a la proteína beta amiloide, puede ayudar a ralentizar el deterioro cognitivo en personas que aún no tienen síntomas de la enfermedad de Alzheimer pero que ya presentan un número importante de placas de amiloide en el cerebro.³
 - **Criterios de selección para participar en el estudio:** individuos de entre 65-85 años que no presentan síntomas de la enfermedad de Alzheimer en las que se ha evidenciado patología amiloide mediante una tomografía por emisión de positrones (PET).
 - **Financiación:** Alianza público-privada financiada por el National Institute on Aging, Lilly, y varias organizaciones sin ánimo de lucro.
 - **Centros de Investigación:** Centros de investigación en Estados Unidos, Canadá y Australia coordinados por el University Southern California's Alzheimer's Therapeutic Research Institute..
- **Estudio DIAN-TU:** Consiste en una alianza internacional de investigación que incluye a científicos del máximo nivel y que tiene como objetivo obtener más información acerca de una forma de Alzheimer poco frecuente (enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz) causada por una mutación genética que sucede en menos del 1% de los casos de esta enfermedad.⁴ En este



estudio DIAN-TU se están probando dos tratamientos en investigación que se dirigen a la proteína beta amiloide.

- **Criterios de selección para el estudio:** Miembros de familias en las que la enfermedad de Alzheimer se hereda con un patrón genéticamente dominante, lo que significa que cerca del 50% de los sujetos de cada generación desarrollarán la enfermedad de Alzheimer, generalmente antes de los 60 años de edad.
- **Financiación:** National Institutes of Health, contribuciones filantrópicas, Lilly y Roche.
- **Centros de Investigación:** Iniciado en 2009 por investigadores de la Washington University, incluye centros de investigación en Asia, Australia, Europa, Sudamérica y Estados Unidos.

Recursos Disponibles

- [Registro Español de Ensayos Clínicos \(ReEC\)](#): Base de datos pública, de uso libre y gratuito, actualizado y mantenido desde la Agencia Española del Medicamento, con información de todos los ensayos clínicos autorizados en España.
- [LillyTrialGuide.com](#): Sitio web dirigido a pacientes -con el objetivo de aumentar la participación en ensayos clínicos así como mejorar el conocimiento general e instruir en el campo de la investigación clínica.
- [Alzheimer's Association TrialMatch](#): Servicio que conecta pacientes con la enfermedad de Alzheimer, cuidadores, voluntarios sanos y médicos con los estudios actuales. La base de datos de los ensayos clínicos en la enfermedad de Alzheimer incluye más de 260 ensayos clínicos prometedores que tienen lugar en más de 700 centros de investigación de Estados Unidos.
- [ClinicalTrials.gov](#): Una amplia base de datos de registros y resultados de ensayos clínicos desarrollados en todo el mundo con financiación pública y privada.

¹ National Institutes of Health. NIH Clinical Research Trials and You. <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics>. Publicado en abril 2016. Último acceso en mayo 2016.

² Alzheimer's Association. Why Participate in a Clinical Trial.

http://www.alz.org/research/clinical_trials/why_participate_in_clinical_trials.asp. Publicado en 2016. Último acceso en mayo 2016.

³ The A4 Study. <http://a4study.org/about/>. Último acceso en mayo 2016.

⁴ Dominantly Inherited Alzheimer Network. <http://www.dian-info.org>. Último acceso en mayo 2016.

Midiendo la capacidad de cognición y de funcionalidad en la demencia leve de tipo Alzheimer

En los ensayos clínicos se usan escalas y cuestionarios clínicos para diagnosticar y medir el impacto de la enfermedad de Alzheimer en la capacidad del individuo para pensar (cognición) y desarrollar actividades de la vida diaria (funcionalidad) a medida que la enfermedad avanza a lo largo del tiempo. Las siguientes escalas se han utilizado en EXPEDITION3, un estudio clínico de fase 3 con solanezumab en personas con demencia leve de tipo Alzheimer.

Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer – Subescala Cognitiva (ADAS-Cog)¹

ADAS-Cog 11 se utiliza habitualmente para evaluar a pacientes con demencia de tipo Alzheimer de grado leve a moderada, aunque más recientemente se ha empezado a usar la escala ADAS-Cog 14 en pacientes con el grado leve. Ambas escalas incluyen *ítems* que evalúan el desempeño cotidiano del paciente y otros basados en la valoración del médico. La escala de 14-*ítems* incluye 3 pruebas adicionales que se consideran relevantes para evaluar a los pacientes con demencia leve de tipo Alzheimer, que son: la función ejecutiva (por ejemplo, la capacidad para planificar, organizar y completar tareas); la memoria verbal, y la capacidad visoespacial (p.ej. la percepción visual de cómo un objeto se relaciona con otro). El ADAS-Cog 14 evalúa 6 áreas cognitivas o dominios. El siguiente cuadro describe cómo estos dominios se relacionan con la vida diaria.

Área de Evaluación	ADAS-Cog14 <i>ítem(s)</i>	Impacto en la vida diaria: asociado a quejas
Memoria	Memoria lingüística Memoria lingüística diferida Recordar instrucciones de test Reconocimiento lingüístico	Mayor dependencia a listas y recordatorios Disminución de la capacidad de adquirir nueva información (p.ej., nombres de personas recién conocidas) Olvido de citas, listas de la compra, instrucciones de un supervisor Olvido de pagar facturas) Dificultad para participar en conversaciones profesionales con supervisores o con clientes
Lenguaje	Órdenes Nombrar personas u objetos Comprensión del lenguaje hablado Habilidad para encontrar la palabra Habilidad de lenguaje hablado	Dificultad para encontrar la palabra adecuada Dificultad para participar en conversaciones Dependencia hacia la pareja/familia para completar frases/ideas o interpretar peticiones de otros
Praxis (<i>la ejecución intencionada de movimiento deliberado</i>)	Constructivo Ideativo	Dificultad para seguir instrucciones Problemas para cocinar o seguir los pasos de una receta Dificultad para ensamblar un mueble o realizar proyectos manuales

Orientación	Orientación	Olvidar citas / presentarse otro día Dificultad para desplazarse (equivocarse con la línea de autobús o no recordar dónde aparcó el coche)
Función ejecutiva	Cancelación de números	Problemas para organizar actividades Dificultad para hacer dos cosas a la vez (por ejemplo, hablar mientras ve la televisión)
Capacidad visoespacial y función ejecutiva	Laberinto	Dificultad para conducir Dificultad para planificar y preparar comidas

Cooperative Study en la enfermedad de Alzheimer - Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, subescala Instrumental (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living - ADCS-iADL)¹ –

ADCS-iADL es una subescala basada en la entrevista clínica con el cuidador, que evalúa el impacto del deterioro cognitivo en la capacidad de vivir independiente incluyendo aspectos tales como hacer las tareas domésticas, preparar una comida o gestionar su economía. La puntuación total (de 0 a 56) se obtiene mediante la suma de los *items* individuales, de forma que a mayor puntuación, mejores son las habilidades funcionales.

Cuestionario de Evaluación Funcional (Functional Assessment Questionnaire, FAQ)²

Como herramienta para evaluar las capacidades funcionales, FAQ mide la capacidad de una persona para llevar a cabo actividades, como comprar ropa sola, mantener un *hobby* y gestionar la economía doméstica. La puntuación total (de 0 a 30) se obtiene al sumar las puntuaciones de los *items* individuales, de forma que a mayor puntuación, mejores son las habilidades funcionales.

¹ Liu-Seifert H., et al. Cognitive and Functional Decline and Their Relationship in Patients with Mild Alzheimer's Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 43 (2015) 949–955 DOI 10.3233/JAD-140792.

² Tools for Early Identification, Assessment, and Treatment for People with Alzheimer's Disease and Dementia. https://www.alz.org/national/documents/brochure_toolsforidassesstreat.pdf. Último acceso en mayo 2016.

Solanezumab

Molécula en desarrollo clínico

Solanezumab es un anticuerpo monoclonal de Lilly actualmente en fase III que está siendo estudiado como posible tratamiento para pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio leve, en fase prodrómica de la enfermedad (es decir con síntomas cognitivos y sin síntomas funcionales significativos) y en la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer (evidencia de acúmulo de proteína amiloide en el cerebro antes de mostrar síntomas clínicos).

Mecanismo de Acción

- Solanezumab se adhiere a las formas monoméricas solubles de la proteína beta amiloide después de que esta se produzca, permitiendo que sea eliminada antes de que se agrupe para formar placas amiloides.
- Placas amiloides:
 - Las placas amiloides se encuentran en el espacio entre las células cerebrales (células gliales y neuronas). Las placas están formadas por depósitos insolubles de un péptido o fragmento de proteína aparentemente tóxico, llamado beta-amiloide.¹
 - La proteína beta-amiloide se forma cuando una proteína llamada proteína precursora amiloide (APP en sus siglas en inglés) se fragmenta en secciones de proteína más pequeñas; específicamente una fracción de 42 aminoácidos (beta-amiloide 42), que por su estructura química tiende a la agregación y que, gradualmente, se deposita formando las placas.^{1,2}
 - En un cerebro sano, los fragmentos de proteína beta-amiloide se procesan enzimáticamente y eliminan.³ Se cree que es la acumulación y depósito anormal de proteína amiloide la que desencadena la patología que, finalmente, resulta en la enfermedad de Alzheimer.⁴
 - Además, se piensa que en los casos de enfermedad de Alzheimer determinada por una mutación genética autosómica dominante (ADAD en sus siglas en inglés) es la producción anormal la que desempeña un papel relevante mientras que en la enfermedad de Alzheimer esporádica (con mucho, la más frecuente) es la eliminación anormal de beta-amiloide la que tiene un rol primordial, finalmente, ambas anomalías propician la acumulación y depósito de placas amiloides.^{5,6}

¹ Alzheimer's Disease: Unraveling the Mystery. National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/part-2-what-happens-brain-ad/hallmarks-ad>. Accessed June 21, 2016.

² Alzheimer's disease and the Brain. Alzheimer's Association. <https://www.alz.org/braintour/plaques.asp>. Accessed May 2016.

³ Alzheimer's Disease Research. Plaques and Tangles. Bright Focus website. <http://www.brightfocus.org/alzheimers/infographic/amyloid-plaques-and-neurofibrillary-tangles>. Accessed May 2016.

⁴ Dementia: hope through research. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Web site. http://www.ninds.nih.gov/disorders/dementias/detail_dementia.htm. Accessed May 2016.

⁵ Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2011;3(1):1. doi:10.1186/alzrt59.

⁶ Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. Villemagne, Victor L et al. *The Lancet Neurology*, Volume 12, Issue 4, 357 - 367

Sobre EXPEDITION3

EXPEDITION 3 es un ensayo clínico fase 3 que evalúa el efecto de solanezumab en adultos con demencia leve causada por enfermedad de Alzheimer. Es el primer ensayo en fase 3 que evalúa específicamente a personas con demencia leve causada por enfermedad de Alzheimer.

- Antecedentes del inicio del ensayo:
 - Aunque los estudios previos EXPEDITION y EXPEDITION 2 -que probaron la eficacia de solanezumab en la fase leve a moderada de la enfermedad de Alzheimer- no alcanzaron los objetivos primarios, un análisis secundario predefinido de datos agrupados en pacientes en fase leve de la enfermedad de estos estudios mostró que el tratamiento con solanezumab enlentecía el deterioro cognitivo en un 34%.⁷
 - Basándose en estos hallazgos, Lilly puso en marcha el ensayo EXPEDITION 3, que tiene como objetivo primario analizar si solanezumab, comparado con placebo, retrasará el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer en pacientes en fase leve.

- Diseño del estudio⁷:
 - Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, seguido de un periodo de extensión de tratamiento en el que todos los pacientes reciben solanezumab.
 - En el periodo controlado con placebo, los participantes recibieron bien solanezumab (400 mg) o un placebo intravenoso cada cuatro semanas durante 18 meses. Tras este periodo controlado con placebo, todos los pacientes pudieron continuar el estudio manteniendo el tratamiento con solanezumab o comenzar a recibirlo (en el caso de haber estado en el grupo de placebo).
 - El objetivo primario es la cognición (medida por la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer ADAS-Cog₁₄ de 14 puntos), mientras que la funcionalidad se encuentra dentro de los objetivos secundarios clave y será medida mediante la subescala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (ADCS-iADL) y el Cuestionario de Evaluación Funcional (FAQ).

- Criterios de Inclusión de Pacientes⁷:
 - Para ser incluidos en EXPEDITION 3, los pacientes tuvieron que haber cumplido los siguientes criterios de inclusión:
 - Tener una puntuación de entre 20 y 26 en el Mini Examen de Estado Mental (MMSE en sus siglas en inglés) en la visita basal.
 - Tener un resultado, en la visita basal, que demuestre la presencia de patología amiloide en una tomografía por emisión de positrones (PET) o en líquido cefalorraquídeo.
 - Haberse realizado, en los últimos dos años, una resonancia magnética o una tomografía computarizada que haya confirmado que no hay hallazgos inconsistentes con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.
 - Cumplir los criterios NINCDS/ADRDA de probable enfermedad de Alzheimer .
 - Tener una puntuación menor o igual a cuatro en la Escala Modificada de Isquemia de Hachinski.
 - Tener una puntuación menor o igual a seis en la Escala de Depresión Geriátrica (en el formulario breve administrado por el personal)

⁷ Progress of Mild Alzheimer's Disease in Participants on Solanezumab Versus Placebo. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01900665?term=expedition3&rank=1>. Accessed May 2016.

- Reclutamiento/Resultados⁷:
 - Aproximadamente se han incluido en el estudio a 2.100 pacientes de entre 55 y 90 años con enfermedad de Alzheimer en fase leve. El reclutamiento de pacientes se completó en 2015.
 - La última consulta de un paciente se produjo en octubre de 2016. Los primeros resultados (top-line) del estudio se harán públicos tras cerrar y analizar la base de datos.

Sobre Expedition-PRO

Expedition-PRO es un ensayo fase 3 que evalúa el efecto de solanezumab en adultos con enfermedad de Alzheimer en fase de deterioro cognitivo ligero (también llamada enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica)

- Diseño del estudio⁸:
 - Aleatorizado, doble ciego, con un periodo de tratamiento controlado con placebo
 - Los participantes reciben bien solanezumab (400 mg) o un placebo intravenoso cada cuatro semanas durante 24 meses.
 - El objetivo primario es la cognición (medida por ADAS-Cog₁₄), mientras que la funcionalidad (medida mediante las ADCS-iADL y FAQ) se encuentra dentro de los objetivos secundarios.
 - El estudio pretende incluir unos 2.450 pacientes de entre 55 y 85 años.

Estudios previos que han evaluado Solanezumab

- Solanezumab ha sido previamente estudiado en dos estudios fase 3, EXPEDITION y EXPEDITION2.
 - Diseño de los estudios⁹:
 - Aleatorizados, dobles ciego, controlados con placebo con un periodo de tratamiento de 18 meses.
 - Se incluyeron 2.050 pacientes de 16 países con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. El objetivo primario de ambos ensayos fue probar si solanezumab, comparado con placebo, reduce la progresión del deterioro cognitivo y funcional de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.
 - Resultados⁹:
 - No se alcanzaron los objetivos primarios cognitivos y funcionales.
 - En un análisis secundario pre-especificado de datos agrupados de pacientes con Alzheimer en fase leve, se registró un enlentecimiento del deterioro cognitivo del 34%, determinado mediante las escalas ADAS-Cog₁₄ y MMSE.
 - Además, en un análisis secundario pre-especificado de datos agrupados de pacientes con Alzheimer en fase leve, se encontró una reducción estadísticamente significativa en la reducción del deterioro funcional del 18% mediante la escala ADCS-iADL.
 - El perfil de seguridad fue favorable para los pacientes con Alzheimer en fase leve.
- Un análisis adicional incluido en la fase de extensión (EXPEDITION EXT) de los estudios fase 3 EXPEDITION y EXPEDITION2 sugirió que comenzar antes el

⁸ A 24-Month, Phase 3, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety of Solanezumab Versus Placebo in Prodromal Alzheimer's Disease. ClinicalTrials.gov

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760602?term=solanezumab&rank=2> Accessed May 2016.

⁹ Doody, R., Thomas, R.G., Farlow, M., Iwatsubo, T., et al. (2014). Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 370, 311-321. doi: 10.1056/NEJMoa1312889.

tratamiento con solanezumab mostraba un beneficio en comparación con hacerlo en fases posteriores del estudio. De manera específica:

- Diseño del estudio¹⁰:
 - El objetivo del análisis fue investigar un posible efecto modificador del curso de la enfermedad en pacientes con Alzheimer en fase leve tratados con solanezumab en .
 - Estos datos se obtuvieron de un análisis secundario pre-especificado de los estudios fase 3 EXPEDITION, EXPEDITION 2 y EXPEDITION-EXT.
 - Se realizó un test de no inferioridad para evaluar los beneficios del tratamiento temprano (al inicio del estudio) en comparación con iniciar el tratamiento en fases posteriores (después de 18 meses de tratamiento doble ciego)
- Resultados¹⁰:
 - Los datos sugieren que el efecto del tratamiento con solanezumab se mantiene dentro de un periodo de tiempo previamente especificado en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve que recibieron el tratamiento en estadios más tempranos de la enfermedad (al inicio del estudio), comparados con pacientes que iniciaron el tratamiento en un momento posterior (tras 18 meses de haber estado en la rama placebo en la fase de seguimiento doble ciego) .
 - Estos resultados apoyan el uso de la metodología de inicio de tratamiento en dos momentos distintos de la evolución de la enfermedad (“delayed-start” method) para evaluar los posibles efectos de un tratamiento sobre la progresión de la enfermedad subyacente en la enfermedad de Alzheimer.⁹
 - Esta es la primera vez que se implementa la metodología “delayed-start” en un ensayo clínico en Alzheimer. Este nuevo método analítico, puesto en marcha por Lilly, evalúa si solanezumab tuvo un efecto consistente enlenteciendo la progresión de la enfermedad al modificar la progresión de la enfermedad subyacente que, hasta ahora, no se ha estudiado.

Estudios Adicionales que Evalúan Solanezumab

- Solanezumab está también siendo estudiado por instituciones académicas en colaboración con Lilly, entre ellas:
 - La Unidad de Redes de Ensayo de Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (DIAN TU en sus siglas en inglés) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington.¹¹
 - El Instituto de Investigación Terapéutica del Alzheimer (Alzheimer’s Therapeutic Research Institute), que conduce el ensayo clínico A4 de prevención secundaria, que estudia un tratamiento anti-amiloide en pacientes con enfermedad asintomática.¹²

¹⁰ Liu-Seifert H, Siemers E, Holdrige K, Andersen S, et al. Delayed-Start of up to 3.5 Years in the Phase 3 Solanezumab Expedition Program in Mild Alzheimer’s Disease. Presented at Alzheimer’s Association International Conference (AAIC) 2015, July 18-23, 2015; Washington, D.C.

¹¹ Dominantly Inherited Alzheimer Network. Dominantly Inherited Alzheimer Network Web site. <http://www.dian-info.org>. Accessed May 2016.

¹² The A4 Study. <http://a4study.org/about/>. Accessed May 2016.