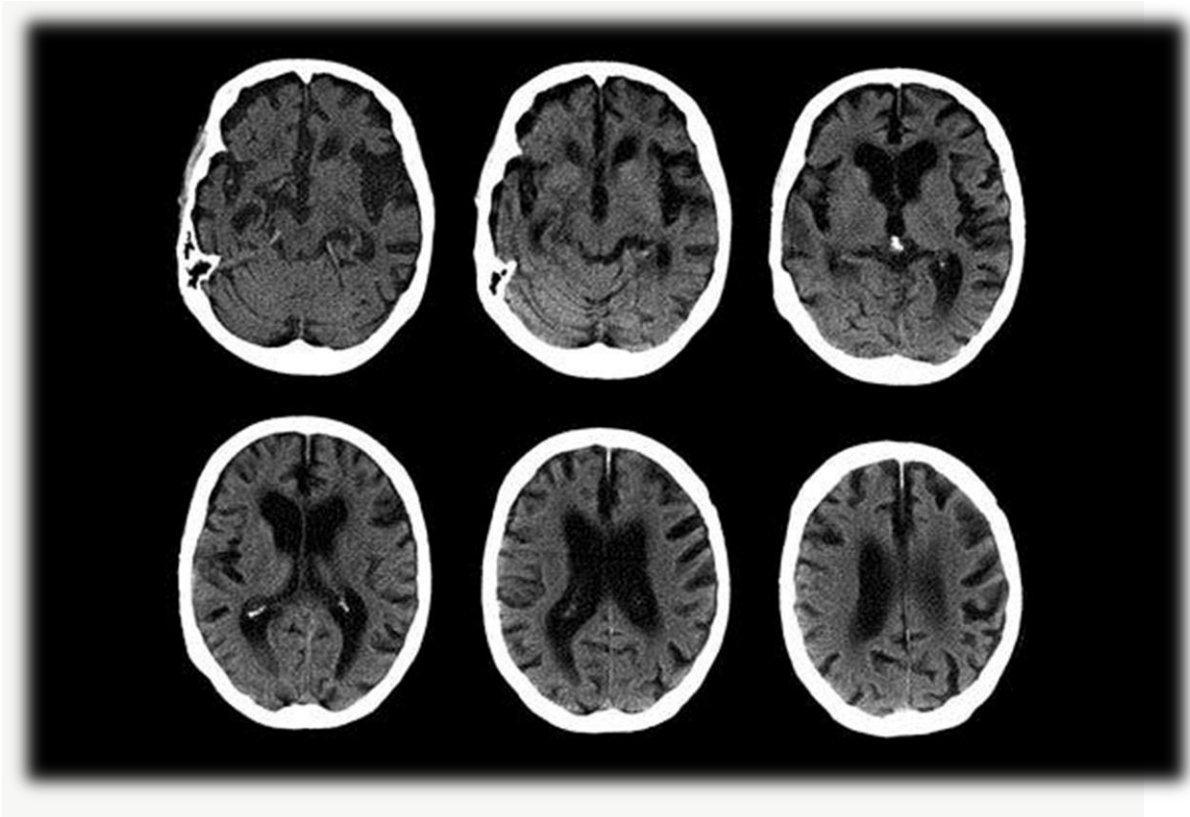


CONTROVERSIA ACERCA DE LA EFICACIA DEL ADUCANUMAB EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



El 30 de octubre de 2020 un [comité de expertos](#) de la [Food and Drug Administration](#) estadounidense (US-FDA) consideró que el anticuerpo monoclonal [Aducanumab](#) (BIIB037) *no mostraba evidencia suficiente* para su aprobación en la [enfermedad de alzhéimer](#). Caso de ser aprobado, sería el primer medicamento para esta enfermedad desde hace dos décadas.

La recomendación del *comité asesor* no es vinculante, aunque la FDA suele seguir las resoluciones de *su* panel de expertos, si bien hay algunas excepciones.

A pesar de algunas declaraciones previas favorables a la autorización, el comité de expertos se mostró escéptico, casi de modo unánime (10 vs 1) ante la falta de evidencias.

La resolución se adoptó solo dos días después de la publicación de documentos redactados por revisores de la FDA en los que se dejaba constancia de una *evidencia suficiente* para su aprobación. Estos documentos

revalorizaron las acciones del laboratorio comercializador, [Biogen Idec](#), más de un 40%.

Se estima que en todo el mundo [treinta millones de personas están diagnosticadas de demencia de alzhéimer](#), previéndose que la prevalencia se duplique hacia mitad de siglo.

Aducanumab se administra en una infusión intravenosa mensual, con un coste anual por paciente de aproximadamente cinco mil dólares (\$5,000).

Aducanumab (BIIB037 en su designación preclínica) es un [anticuerpo monoclonal](#) humano tipo IgG1 dirigido contra el epítipo (determinante antigénico) de la proteína β -amiloidea. Fue desarrollado por la empresa biotecnológica [Neuroimmune](#) en Schlieren (Confederación Helvética). Se preparó a partir de donantes sanos con función cognoscitiva normal.

Aducanumab se engarza con agregados de proteína β -amiloidea, pero no con fragmentos solubles de dicha proteína.

En el año 1984, Beyreuther y Master purificaron y secuenciaron los constituyentes de los depósitos de proteína amiloidea extraída *post-mortem* de cerebros de enfermos de alzhéimer. Tres años más tarde se localizó el gen que codifica la síntesis de la proteína β -amiloidea (β A) situado en el brazo largo (q) del cromosoma 21, posición 22.12 (ubicación citogenética: 21q22.12).

Este gen (21q22.12) codifica una proteína que interactúa con la calcineurina-A inhibiendo una *ruta de señalización celular* fundamental para el desarrollo del sistema nervioso central en el embrión. Esta proteína se expresa fenotípicamente en el cerebro de los fetos con síndrome de Down dado que tienen duplicado el cromosoma 21 (trisomía del cromosoma 21). Esta es la razón por la que las personas con síndrome de Down desarrollan comúnmente demencia de alzhéimer durante la adultez.

Algunos expertos consideran, no obstante, que Aducanumab podría ser potencialmente útil en los estadios leves del deterioro cognitivo.

El desarrollo preclínico del Aducanumab ha estado plagado de contratiempos: solo uno de los ensayos clínicos fase 3 mostró resultados favorables en determinados subgrupos de pacientes. Además, algunos [ensayos clínicos se](#)

[interrumpieron en marzo de año 2019](#) porque el fármaco parecía no evidenciar resultados favorables.



De modo habitual la FDA exige dos estudios clínicos convincentes antes de autorizar un nuevo medicamento, si bien la norma es más flexible cuando se trata de fármacos para enfermedades graves o mortales para las que no existe alternativa terapéutica.

El [único estudio clínico que mostró resultados favorables](#)

usó una dosis elevada (10mg/Kg). El deterioro cognoscitivo se enlenteció (23% de mediana) en relación con los pacientes

que formaron parte del grupo placebo. El beneficio promedio se prolongó durante 18 meses. Los resultados negativos de otro estudio en el que no se observó disminución del deterioro cognitivo se justificó porque las dosis utilizadas eran demasiado bajas.

La actitud de la FDA ha creado suspicacias entre algunos expertos que no entienden que valide los resultados del *estudio favorable*, mientras trata de explicar porque el *otro* fue negativo.

Dentro del comité de expertos hay quien cuestionó incluso los resultados presentados como prometedores en el estudio favorable.

El único miembro del comité que se manifestó favorable fue el presidente, [Nathan Fountain](#), profesor de neurología de la [universidad de Virginia](#).

En la [actualidad existen cinco medicamentos aprobados para el control \(relativo\) de los síntomas cognoscitivos y de pérdida de memoria](#). Todos ellos

apenas logran retrasar el deterioro cognoscitivo durante algunos meses, pero ninguno modifica el curso de la enfermedad neurodegenerativa.

Aducanumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína β -amiloidea, cuya acumulación da lugar a las placas de la enfermedad de alzhéimer. La eficacia de Aducanumab sustentaría la teoría de que la deposición de proteína β -amiloidea subyace en la patogenia de la demencia de alzhéimer.

La autorización de un medicamento ineficaz no solo es frustrante para los pacientes y familiares, sino que podría retrasar la investigación de fármacos verdaderamente válidos y/o reconducir proyectos de investigación por sendas ciegas, tal como sucedió con los «inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa» y los «antagonistas del receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato)». A ello hay que añadir que, de aprobarse, consumiría recursos sanitarios inútilmente.

Sorprende, no obstante, el [posicionamiento favorable de algunos miembros de la FDA](#), aun antes de que el comité de expertos estudiase la información previa y redactase un informe no vinculante.

Otros expertos proponen, de modo muy salomónico, que se lleve a cabo otro ensayo clínico que contribuya a tomar la decisión correcta.

Un efecto adverso del Aducanumab es un tipo de inflamación cerebral designado como ARIA (acrónimo de Amyloid Related Imaging Abnormalities) cuya sintomatología incluye cefalea, diarrea y vértigo. Esta reacción es independiente de la dosis usada. Durante el ensayo clínico, la incidencia de este efecto adverso fue del 55% entre los pacientes con predisposición genética [a la demencia de alzhéimer] en quienes la enfermedad debuta 1 o 2 décadas antes que en la población general. Fue la razón principal de abandono del ensayo clínico. En los grupos de estudio tratados con las dosis más bajas no se notificó ningún caso de ARIA.

Las distintas asociaciones de enfermos de alzhéimer abogan por su urgente aprobación aun cuando el beneficio es, en el mejor de los casos, mínimo. Sin embargo, su punto de vista, comprensible, está sesgado por la condición clínica de sus familiares con signos de demencia sin opciones terapéuticas esperanzadoras.

El comité de expertos de la FDA escuchó el testimonio de pacientes y familiares, entre otros Greg O'Brian, ex periodista que en durante las fases tempranas de su enfermedad escribió un libro contando su propia experiencia.

Zaragoza, a 9 de noviembre de 2020

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Zaragoza