



Editorial

Nuevos tratamientos para la enfermedad de Alzheimer: esperanza o desilusión



New Alzheimer disease's treatments: Hope or disappointment

La demencia es una enfermedad neurodegenerativa progresiva e irreversible que afecta al funcionamiento cerebral, provocando un deterioro patológico a nivel cognitivo, conductual y funcional. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y puede representar hasta un 60–80% de los casos. El diagnóstico se basa en signos clínicos (alteración en la memoria, atención, funciones ejecutivas, aprendizaje, lenguaje, etc.) y en el apoyo de pruebas complementarias (biomarcadores en pruebas de imagen, plasma y líquido cefalorraquídeo)¹.

En 2015 habían sido diagnosticadas de demencia, a nivel mundial, 46,8 millones de personas, estimándose que para 2050 esta cifra aumente a 131,5 millones. La prevalencia se sitúa entre 4,4 y 8,7% en la población mayor de 60 años, con un crecimiento exponencial conforme a mayor edad, estimándose una prevalencia de 7,7 millones de casos por año². Una gran parte de la población no tiene el diagnóstico establecido y, por ende, muchas veces no recibe un tratamiento o un cuidado adecuado³.

La EA ha crecido exponencialmente en el ranking de enfermedades causantes de muerte, pasando del puesto 24 en 1990 al puesto 12 en 2020 (enfermedad con mayor crecimiento exponencial)⁴. Actualmente, ocupa el cuarto lugar de causa de muerte en personas mayores de 75 años². La supervivencia media oscila entre los 8 y 12 años, aunque se pueden encontrar casos de más de 20 años de evolución, dependiendo de la calidad de los cuidados recibidos, estando directamente relacionado con el sistema sanitario, la familia y el principal cuidador⁵.

Se han estudiado ampliamente las bases fisiopatológicas de la EA, siendo la hipótesis de la cascada de amiloide la más conocida. Existe un metabolismo patológico que acumula depósitos extracelulares de placas de β -amiloide (β A) e intracelulares de proteína tau (p-tau), anormalmente fosforilada. El péptido β A es producto de la escisión proteolítica de la proteína precursora de amiloide (PPA) que ocurre por la actividad de 2 secretasas (beta y gamma), creando depósitos insolubles y tóxicos en las placas amiloides⁶. La función de la p-tau a nivel cerebral es estabilizar la estructura microtubular de las neuronas. En la EA esta proteína sufre un proceso de hiperfosforilación que conduce a la muerte neuronal. Se han descrito diversas mutaciones genéticas que afectan a esta cascada amiloide como son PSEN1, PSEN2 y PPA^{6,7}.

Se han señalado otros procesos patológicos y teorías en la fisiopatología de la EA, como son la respuesta inflamatoria del sistema nervioso central, en la que se sobreproducen neurotransmisores y citoquinas proinflamatorias⁸, o la disfunción mitocondrial, que puede

causar un daño oxidativo que incrementa la hiperfosforilación de p-tau⁹.

Hasta la actualidad, los pilares del tratamiento farmacológico son los fármacos procolinérgicos o iACES (inhibidores de la acetilcolinesterasa: el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina), en las fases leve-moderada de la enfermedad, y el uso de antagonistas del receptor del NMDA (el N-metil-D-aspartato: la memantina), en las fases moderadas y avanzadas. Si bien estos tratamientos no detienen el proceso neurodegenerativo asociado a la EA, su uso ha sido ampliamente extendido desde 1996, cuando se aprobó el donepezilo por la agencia reguladora de los Estados Unidos, FDA. Las mejoras sintomáticas de estos tratamientos, tanto a nivel funcional como a nivel cognitivo, son leves y temporales y, por ello ha sido cuestionado su uso, llevando a la desfinanciación por parte de algunas aseguradoras públicas (como es el caso de Francia)¹⁰.

Han pasado más de 20 años desde que se aprobara el último de los medicamentos disponibles (memantina, año 2003, FDA) y el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la EA sigue sin dar respuesta a las necesidades de los pacientes. Sin embargo, la investigación no se ha detenido durante estos años. Entre las vías terapéuticas ensayadas, la principal, y de la que se dispone una mayor evidencia, son los fármacos que intentan eliminar la producción y acumulación de la proteína β -amiloide en el sistema nervioso central¹¹. Por esta vía, hay fármacos como los inhibidores de la secretasa (que disminuyen la producción de la proteína β -amiloide) como el semagacestat o el avagacestat (inhibidores de la γ -secretasa) o el verubecestat, el atabecestat y el lanabecestat (inhibidores de la β -secretasa) que no han obtenido resultados satisfactorios o incluso en algunos casos, empeoramiento cognitivo¹². Otra alternativa es incrementar la eliminación de acúmulos de proteína β -amiloide mediante el uso de anticuerpos monoclonales: aducanumab, donanemab y lecanemab. Estos tratamientos abren la vía de poder actuar como potenciales modificadores de la evolución de la EA y ya han sido evaluados parcial o totalmente por las agencias reguladoras como la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

El primero de ellos, aducanumab (Aduhelm®; ensayos pivotaes EMERGE y ENGAGE¹³) obtuvo una aprobación acelerada de la FDA (julio de 2021), sin embargo, la EMA denegó la autorización de comercialización por falta de relación establecida entre el efecto del fármaco y la mejoría clínica de los pacientes, además de existir dudas sobre su seguridad. Donanemab (Kisunla®; ensayo pivotal TRAILBLAZER-ALZ¹⁴) ha sido aprobado por la FDA en octubre de 2024

y, en marzo de 2025, la EMA ha rechazado su autorización en primera instancia, pendientes de conocer si existirá una nueva reevaluación para su uso en condiciones restringidas. Por último, lecanemab (Leqembi®; ensayo pivotal CLARITY-AD¹⁵) ha sido aprobado por la FDA en julio de 2023, mientras que en julio de 2024 el comité CHMP de la EMA emitió una opinión negativa en cuanto a su uso, aunque en noviembre recomendó su uso de forma restringida en pacientes que tienen una o ninguna copia del gen *ApoE ε4*¹⁶.

Sin pretender ser esta editorial una revisión de la eficacia y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales, ni tampoco realizar un posicionamiento terapéutico, sí que consideramos de interés mencionar algunos de los aspectos relacionados con los ensayos clínicos pivotaes. En primer lugar, los criterios de inclusión fueron en general de pacientes con EA en estadios iniciales (fase sintomática temprana) y con la necesidad de prueba de imagen (PET) con detección de niveles elevados de proteína βA. De estas condiciones, podemos prever que no todos los pacientes serían candidatos a estos tratamientos (algunos de ellos se diagnostican en fases más avanzadas) y también que, aparte de necesitar un diagnóstico clínico, serán necesarias pruebas complementarias que actualmente no se realizan de forma sistemática. En cuanto a los resultados, la variable principal de medida de los resultados fue la escala CDR-SB (*Clinical Dementia Rating-sum of boxes*), una escala comprendida entre 0 y 18 puntos, de tal manera, que mayores puntuaciones implican mayor gravedad de la demencia y peor estado cognitivo y funcional. Pues bien, los resultados fueron de una disminución media de –0,39 puntos en los ensayos EMERGE/ENGAGE y de –0,45 puntos en el ensayo CLARITY-AD. Para el ensayo TRAILBLAZER ALZ, la variable CDR-SB fue una medida secundaria, y se reporta una disminución del 29% en su deterioro. Así pues, aunque las respuestas hayan sido estadísticamente favorables, su traducción a una mejora clínica real puede ser discutible, aún más cuando el seguimiento de los estudios ha sido de 18 meses, y pasado este tiempo, su beneficio no ha sido claramente establecido. En cuanto a la seguridad de estos tratamientos, es importante mencionar la aparición de las anomalías de imagen relacionadas con la proteína amiloide (ARIA, *amyloid-related imaging abnormalities*) que se manifiesta con la aparición de edema y hemorragias intracraneales. La aparición de ARIA fue del 35% para el aducanumab, 13–14% para el lecanemab y 20–31% para el donanemab^{17,18}. Estas reacciones son más frecuentes en los pacientes con más de una copia del gen *ApoE ε4*, por lo que ha ocasionado el uso restringido en pacientes con una o ninguna copia de este gen por parte de la EMA. Por último, es importante resaltar que la tasa de abandono en los ensayos clínicos fue aproximadamente del 20–24%, un condicionante más a tener en cuenta tanto en la validez interna como externa de los ensayos.

Nos encontramos ante nuevos fármacos, parcialmente aprobados para su uso por las agencias reguladoras (o en espera de ello), y que suscitan algunas cuestiones importantes para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, en caso de que su uso sea financiado con cargo a los sistemas públicos. Inicialmente, será necesario un diagnóstico certero de los casos que se pueden beneficiar de su uso. Por otra parte, deben establecerse claramente cómo se va a realizar el seguimiento de estos pacientes, así como los criterios de retirada de los mismos. Además, dados los potenciales efectos adversos graves que tienen, será más necesario que nunca una toma de decisiones conjunta con el paciente y sus cuidadores. Mientras esta situación llega a nuestro país, agencias evaluadoras como el NICE ya han hecho una consulta pública en cuanto a su posicionamiento, que inicialmente concluyen con la no recomendación de uso rutinario, tanto de lecanemab como de donanemab, debido a la falta de una buena relación coste-efectividad y a las incertidumbres en la evidencia a largo plazo y en los modelos económicos.

Por lo tanto, los nuevos tratamientos para la EA suponen un reto para todos los implicados en esta enfermedad, desde los pacientes, los

cuidadores y los profesionales, así como para la sostenibilidad del propio sistema sanitario.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Daniel Sevilla-Sánchez: Writing – review & editing, Writing – original draft. **Alejandro J. Garza-Martínez:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Conceptualization.

Bibliografía

1. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):371–86. doi:10.14283/jpad.2021.23.
2. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204–22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
3. Prince M, Wilmo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends. London, UK: Alzheimer's Disease International; 2015 [consultado 11 Nov 2025]. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
4. Murray C, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2013;310(6):591–608. doi:10.1001/jama.2013.13805.The.
5. Gil Gregorio P. Neurodegeneración: Alzheimer, Parkinson y ELA1ª Ed. 2018. EMSE EDAPP.
6. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, DeStrooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* 2016;388(10043):505–17. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
7. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):59–70. doi:10.1111/ene.13439.
8. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* 2016;12(6):719–32. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.010.
9. Ashleigh T, Swerdlow RH, Beal MF. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis. *Alzheimers Dement.* 2023;19(1):333–42. doi:10.1002/alz.12683.
10. Couret A, Gardette V, Renoux A, Lapeyre-Mestre M. Impact of modifications to antiepileptic drug reimbursement in France: analysis of the FRA-DEM cohort. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(10):2582–96. doi:10.1111/bcp.16143.
11. Thawabteh AM, Ghanem AW, AbuMadi S, Thaher D, Jaghama W, Karaman D, et al. Recent advances in therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules.* 2024;29(21):5131. doi:10.3390/molecules29215131.
12. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid-β-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(2):73–88. doi:10.1038/s41582-018-0116-6.
13. 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(2):197–210. doi:10.14283/jpad.2022.30.
14. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(6):512. doi:10.1001/jama.2023.13239.
15. 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(1):9–21. doi:10.1056/NEJMoa2212948.
16. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, ed. El CHMP recomienda la autorización de Leqembi (lecanemab) con una indicación restringida. Published online November 14, 2024. [consultado 8 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/el-chmp-recomienda-la-autorizacion-de-leqembi-lecanemab-con-una-indicacion-restringida/?lang=ca#>.
17. Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, Khanna R, Evans CD, Lu M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with donanemab in early symptomatic alzheimer disease: secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2025;82(5):461–9. doi:10.1001/jamaneurol.2025.0065.

18. Dyer AH, Dolphin H, Shenkin SD, Welsh T, Soysal P, Roitto HM, et al. Emerging disease modifying therapies for older adults with Alzheimer disease: perspectives from the EuGMS special interest group in dementia. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(5):919–23. doi:10.1007/s41999-023-00846-2.

Daniel Sevilla-Sánchez^{a,b,*}

^a*Servicio de Farmacia, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona, España*

^b*Research Group on Aging, REFIT, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Barcelona, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielsevillasanchez@gmail.com

Alejandro J. Garza-Martínez^c

^c*Servicio de Geriátría, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRICYS), Madrid, España*

Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2025

Aceptado el 8 de junio de 2025

On-line el 18 de julio de 2025