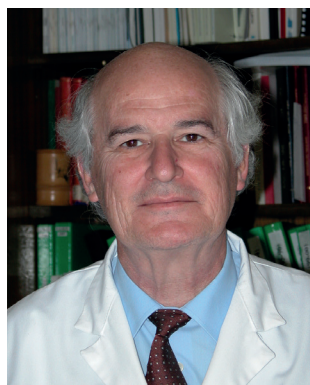




Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

El reto terapéutico del alzhéimer

La Organización Mundial de la Salud (OMS) asegura que la solución terapéutica de la enfermedad del Alzheimer (EA) constituye el mayor reto científico y sociosanitario del siglo XXI. Su creciente incidencia y prevalencia están vinculadas al progresivo envejecimiento de las poblaciones y a la crónica y lenta evolución de la enfermedad. El problema preocupa no solo por la mermada calidad de vida de pacientes, familiares y cuidadores; también los costes de atención sanitaria alcanzan cifras millonarias que los gobiernos tienen que asumir.

La OMS asegura que la enfermedad de Alzheimer constituye el mayor reto científico y sociosanitario del siglo XXI

Desde que se introdujera la primera medicación sintomática en los tardíos años de 1990, han transcurrido tres décadas sin que, actualmente, se vea en el horizonte la aparición de una medicación que detenga la imparable evolución hacia la demencia del paciente recién diagnosticado de EA; con la consiguiente pérdida total de autonomía y la necesidad de cuidados las 24 horas del día. Aquellas medicaciones iniciales crearon grandes expectativas. Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (rivastigmina, galantamina y donepezilo) previenen la degradación del neurotransmisor acetilcolina; y el fármaco memantina antagoniza el receptor NMDA para otro neurotransmisor, el glutamato. Ambos mecanismos mejoran la función cognitiva actuando a nivel cerebral en el hipocampo y la corteza prefrontal. Médicos, pacientes y familiares recibieron esta medicación con ilusión y esperanza, que pronto se transformó en frustración cuando se observó que su continuado uso clínico mejoraba, si acaso transitoria y parcamente, la memoria; y lo que era

aún más relevante, la enfermedad, a pesar de estos tratamientos, seguía su imparable curso hacia la demencia del paciente.

Han transcurridos tres décadas desde que las agencias reguladoras aprobaran aquella medicación. En estos años hemos sido testigos de cientos de ensayos clínicos, realizados con decenas de nuevas moléculas dirigidas a distintas dianas patogénicas y mecanismos de acción; pero con resultados negativos, una y otra vez. Ni siquiera estas supermillonarias inversiones en la neurociencia del alzhéimer, públicas y privadas, han dado con la tecla de ese ansiado fármaco neuroprotector que administrado pronto al comienzo de la enfermedad, detenga su evolución a demencia o, siquiera, enlentezca su progresión.

Ya en 1906 Alois Alzheimer encontró en el cerebro de su paciente Auguste Deter el cuadro anatomopatológico que, desde entonces, define la enfermedad a saber, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Las placas seniles están formadas por agregados

Las medicaciones sintomáticas que se introdujeron hace tres décadas no modifican la progresión de la enfermedad a demencia

del péptido amiloide beta (A β) y la hipótesis amiloidea ha dominado la patogenia de la enfermedad desde que hace 120 años Alois Alzheimer hiciera su primera descripción. De hecho, el diagnóstico de una demencia tipo alzhéimer pasa hoy por la detección de placas seniles con PET (tomografía de emisión de positrones, por sus siglas en inglés). Es natural, pues, que muchas estrategias en la búsqueda de remedios para la enfermedad se hayan fundamentado bien en la inhibición farmacológica de las enzimas responsables de la síntesis de A β o bien en el aclaramiento de esas placas en el cerebro del paciente con EA. Es lógico que el “dogma” patogénico amiloide haya despertado muchas expectativas científicas en la búsqueda de estrategias farmacoterápicas basadas en la disminución de la carga cerebral de A β , con la idea de que ello conllevaría una mejoría cognitiva y funcional. Desgraciadamente, los numerosos ensayos clínicos llevados a cabo con pequeñas moléculas para disminuir los depósitos de A β frenando sus síntesis, han dado resultados negativos. Las grandes moléculas basadas en los anticuerpos monoclonales anti-A β han despertado mayores expectativas, no exentas de polémica. En la última década se han estudiado varios de estos monoclonales en ensayos clínicos en pacientes con deterioro cognitivo leve o alzhéimer incipiente, con eficacia para disminuir la carga de A β pero con un dudoso efecto sobre la cognición; como se ilustra en un reciente metaanálisis que acaba de aparecer.

La Colaboración Cochrane (Londres, Reino Unido) acaba de publicar una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide beta (anti-A β) en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia incipiente, asociados a la enfermedad de Alzheimer (F. Nonino et al., Cochrane Database Syst Rev 2006, online, abril 16). Concluye con el siguiente aserto:

<<Esta medicación (los anticuerpos monoclonales anti-A β) no produce efectos positivos clínicamente relevantes; además, la medicación aumenta ligeramente el riesgo de edema inflamatorio y sangrado cerebral.>>

Detrás de esta contundente aseveración hay un meta-análisis que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados con 20.342 pacientes de alzhéimer, edades entre 70 y 74 años, afectados de deterioro cognitivo leve o demencia leve. Los estudios se realizaron con 7 anticuerpos anti-A β diferentes: aducanumab, bapineuzumab, crenezumab, donanemab, gantenerumab, lecanemab y solazenumab. En el análisis global se incluyeron 5 estudios con monoclonales no aprobados y dos estudios con los dos monoclonales aprobados por la agencia reguladora del Reino Unido a saber: donanemab y lecanemab.

Cada vez que aparecían publicados los resultados de un nuevo ensayo clínico con anticuerpos anti-A β se generaba una polémica entre neurólogos (y otros especialistas que tratan a los pacientes de alzhéimer): unos, optimistas, ven la botella medio llena; otros, más escépticos, la ven medio vacía. Y eso ha ocurrido también con el meta-análisis se la Colaboración Cochrane, que vio la luz en abril pasado (J. Wise, Br. Med J, abril 2026). Por ejemplo, el psiquiatra Robert Howard, de la Universidad “University College London” ha asegurado que los efectos y beneficios de los medicamentos anti-A β se han estado interpretando desde una óptica superoptimista, no apoyada por datos científicos robustos. Ello ha creado falsas expectativas en los pacientes afectados de demencia. Por ello (añade) la revisión Cochrane debe verse como un correctivo potencial a muchas informaciones que no reflejan la realidad y expectativas de esta medicación. Por otra parte Francesco Nonino, neurólogo y epidemiólogo del Instituto IRCCS de Ciencias Neurológicas de Bolonia y autor principal del meta-análisis de la Cochrane, asegura que los monoclonales si bien reducen la carga A β cerebral solo producen un efecto trivial sobre la función cognitiva y la severidad de la demencia; con un pequeño efecto sobre la actividad funcional en el mejor de los casos, añade.

Pero también se han levantado voces críticas sobre el meta-análisis Cochrane. Por ejemplo, la de Dag Aarsland, director del Centro sobre Envejecimiento Cerebral

Saludable de la Universidad “Kings College London”, que sugiere hacer una revisión cautelosa del estudio Cochrane. Asegura que los 17 ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis son heterogéneos tanto en su diseño como en la elección de los parámetros monitorizados. También critica la inclusión de los 7 monoclonales como un grupo farmacológico de la misma clase. Y ello porque aunque todos los anticuerpos tienen como objetivo la reducción de la carga cerebral de A β , lo hacen a través de distintos epítomos y mecanismo de acción. Estas diferencias, concluye Aarsland, pueden ser clínicamente relevantes en términos de eficacia y seguridad. En estos aspectos insiste Paresh Malhotra, jefe de la división de neurología del “Imperial College London”: heterogeneidad de los 7 monoclonales y del diseño de los distintos ensayos clínicos.

Uno de los autores del meta-análisis, Edo Richard, profesor de neurología de la “Radboud University Medical Centre” de los Países Bajos, contraargumenta que la inclusión de los 7 monoclonales en el meta-análisis es correcta ya que todos ellos tienen el mismo objetivo, la reducción de la carga cerebral de A β . Y afirma que el estudio se abordó con la rigurosa metodología de la Cochrane y que sus conclusiones se apoyaron en evidencias objetivas. Además, los autores del meta-análisis también evaluaron cada uno de los 17 estudios de manera individual; y concluyeron que los resultados estaban en la dirección de los del conjunto de estudios del meta-análisis. Concluye Richard que ahora era el turno de los reguladores, que deben decidir la forma en que quieren utilizar esta información

Me gustaría poner un ejemplo fácil de entender, relacionado con la rica farmacopea de que dispone el médico para tratar la hipertensión arterial. Hay una gran variedad de medicaciones que aunque con distintos mecanismos de acción (vasodilatadores, diuréticos, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, beta-bloqueantes, alfa-bloqueantes...) todos convergen en su eficacia para descender la presión arterial y mantener en niveles fisiológicos la presión arterial del

paciente hipertenso. Tras años de discusión sobre la relevancia de los mecanismos de acción, se ha llegado a la conclusión de que lo importante es mantener en niveles fisiológicos las presiones arteriales sistólica y diastólica con uno o más medicamentos que, a largo plazo, mitiga el riesgo de accidentes cardiovasculares, no importa su mecanismo de acción. ¿Es aplicable este concepto a las medicaciones anti-A β ? Si, como se acepta, la sobrecarga cerebral de A β es una de las causas patogénicas de peso en el alzhéimer, parece que el argumento es válido: lo importante es reducir el A β y no la forma en que se haga.

Cabe reseñar también que en 2021 se publicó otro meta-análisis en la revista “British Medical Journal” cuyos resultados van en la misma dirección: la reducción de los niveles cerebrales de A β no mejoró la cognición de manera sustancial. Otro argumento adicional que pone en duda la hipótesis amiloide en el alzhéimer es la decisión, hace años, que tomó la potente y prestigiosa fundación estadounidense “Alzheimer’s Drug Discovery Foundation”, en el sentido de financiar los estudios con fármacos dirigidos a distintas dianas, excluyendo el A β .

Un relevante aspecto adicional que entra en la polémica es el alto coste de las medicaciones basadas en los anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente de Alzheimer con uno de los dos anticuerpos monoclonales aprobados, el donanemab, cuesta 27.000 euros/año, a los que hay que añadir los costes de vigilancia diagnóstica de efectos adversos con pruebas PET de imagen cerebral. Surge la pregunta sobre la duración del tratamiento: ¿uno o más años, de por vida? Un paciente con alzhéimer puede vivir hasta dos décadas, desde el diagnóstico de su enfermedad. Con un tratamiento claramente efectivo y seguro, el tema “costes pasaría a segundo plano”; con las dudas planteadas, los altos costes cobran protagonismo y peso en las decisiones de los sistemas nacionales de salud. De momento, el organismo que evalúa el coste-eficacia de una intervención médica en el Reino Unido, NICE (“National Institute for Health and Care Excellence”) concluyó que los

Se han explorado una pléyade de dianas patogénicas buscando fármacos neuroprotectores en cientos de ensayos clínicos con resultados negativos

La diana más explorada ha sido el péptido amiloide beta (A β), cuyos agregados forman las placas seniles cerebrales; pero las pequeñas moléculas que disminuyen la síntesis de amiloide no han dado resultados positivos en los ensayos clínicos

monoclonales aprobados por la agencia reguladora del Reino Unido (donanemab y lecanemab) no eran coste-efectivos. Pero los laboratorios promotores han recurrido esta conclusión del NICE, que está estudiando los nuevos argumentos y datos presentados. En cualquier caso, sea cual sea la nueva decisión que adopte, lo que parece claro es que una medicación que despierta dudas y polémica entre los más expertos neurólogos de Europa y los Estados Unidos, no decanta la balanza en favor de la prescripción de esa medicación por el especialista. Y ello incluso si el NICE cambiara de parecer tras la nueva evaluación de esta polémica medicación anti-A β .

Ante esta inacabable polémica, que dura ya varios años, quizás debería considerarse el hecho de que, fisiopatológicamente, el alzhéimer sea una enfermedad multifactorial con la afectación de varias vías de señalización neuronal y glial, e incluso microvascular. Por ello, la combinación de varios fármacos dirigidos a distintas dianas patogénicas debe estudiarse con más recursos que los hasta ahora dedicados a ello. En nuestra Fundación Teófilo Hernando, con el sistema de financiación apoyado por la empresa (la denominada Agrupación de Interés Económico) hemos investigado durante un quinquenio esta estrategia terapéutica multimodal de la enfermedad de Alzheimer; con distintos fármacos reposicionados, ya en uso clínico para otras indicaciones, hemos identificado fármacos que por un lado mitigan la neuroinflamación microglial, por otro minimizan el estrés oxidativo y mediante el tercer mecanismo previenen la muerte neuronal y la neurodegeneración por restablecer la homeostasia celular del calcio. Es previsible, pues, que una tríada de estos fármacos reposicionados, actuando sobre tres de las vías patogénicas del alzhéimer, presten más neuroprotección que una sola molécula actuando sobre una única diana; si así fuere, el efecto terapéutico final sería el enlentecimiento o interrupción de la progresión imparable de la enfermedad hacia la demencia y la pérdida total de la autonomía del paciente.

Parte de estos resultados acaban de ver la luz en la prestigiosa revista internacional *Neuropharmacology* (M. S. Arasmou-Idovro et al. 295:110994, 2026). Desgraciadamente, estas prometedoras investigaciones de la Fundación Teófilo Hernando adolecen de una financiación suficiente para completar los experimentos con una tríada de fármacos reposicionados, en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer y en ensayos clínicos en pacientes.

Antonio García García
antonio.garcia@ifth.es