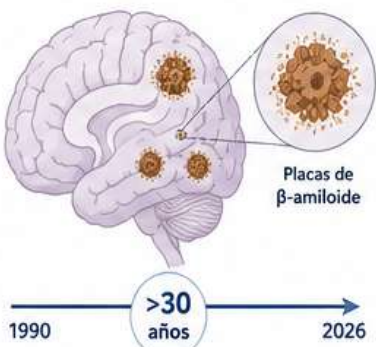


¿ESTAMOS INVESTIGANDO LA DIANA EQUIVOCADA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

Los tratamientos anti-amiloide son un avance, pero probablemente no la respuesta definitiva

1 30 años de hipótesis amiloide

La investigación se ha centrado en eliminar β -amiloide como estrategia modificadora de la enfermedad.



Lecanemab y donanemab

eliminan placas amiloides y ralentizan discretamente el deterioro clínico.



Retos importantes:

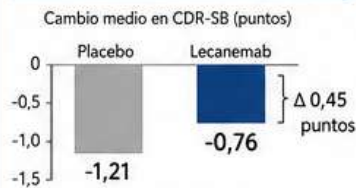
alto coste, administración compleja y riesgo de ARIA (anomalías radiológicas relacionadas con el amiloide).

2 ¿Qué muestran los ensayos?

Ensayos fase 3 en pacientes con DCL o demencia leve por Alzheimer.

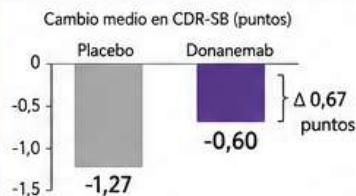
Lecanemab (Clarity AD)

↓ deterioro CDR-SB =
0,45 puntos/18 meses*



Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2)

↓ deterioro CDR-SB =
0,67 puntos/18 meses*



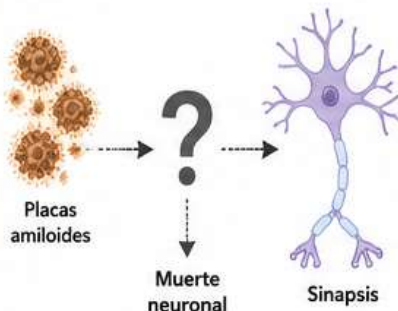
Beneficio estadísticamente significativo, pero de relevancia clínica debatida.



+ "Amyloid is cleared, but clinical benefit remains modest."

3 ¿Qué cuestionan algunos investigadores?

A pesar de la relación entre amiloide y EA, no se ha demostrado un vínculo directo entre placas y deterioro cognitivo.



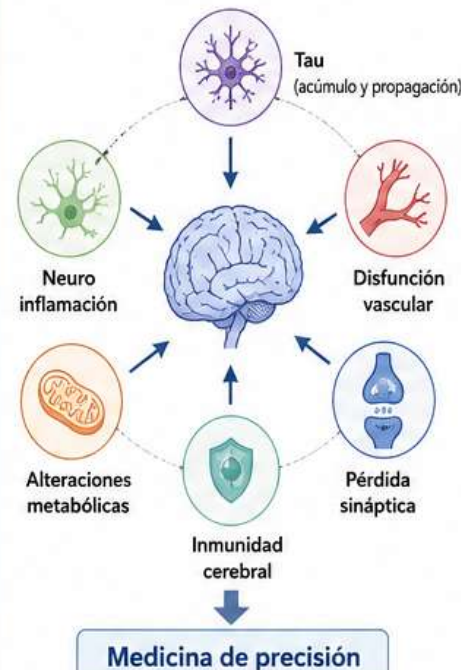
- Numerosos estudios no han encontrado relación significativa entre número de placas y función cognitiva.
- La **pérdida sináptica** se correlaciona fuertemente con el deterioro cognitivo ($r = 0,8$ en corteza frontal).³
- Tras >30 años y miles de millones de dólares, no se ha establecido el mecanismo celular por el que el amiloide mata neuronas. Las placas están presentes cuando las neuronas mueren, pero la presencia no es el mecanismo.

"Presence is not mechanism."

"Tau was always the correlate."

4 Más allá del amiloide

La EA es un proceso biológico complejo y heterogéneo.



Biomarcadores plasmáticos y de LCR (pTau₂₁₇, A β _{42/40}, NFL, tau, etc.) permiten identificar perfiles biológicos y seleccionar mejor a los pacientes para intervenir en el momento más adecuado.

5 Implicaciones clínicas



El anti-amiloide es un avance, no una cura.

Los beneficios clínicos son modestos y su relevancia individual varía.



El futuro será combinar varias dianas terapéuticas.

Anti-tau, antiinflamatorios, moduladores vasculares, metabólicos e inmunitarios están en desarrollo.



La valoración geriátrica integral seguirá siendo esencial.

La biología del paciente debe complementar la evaluación clínica, funcional y social para decisiones compartidas.

MENSAJE PARA LLEVARSE

El Alzheimer es una enfermedad multifactorial; probablemente necesitaremos tratamientos combinados y personalizados.



PERSPECTIVA GLOBAL

Las agencias evaluadoras de varios países han decidido no financiar o restringir el uso de estos fármacos por considerar que el beneficio clínico es insuficiente en relación con el coste.



Reino Unido (NICE): ha revisado y rechazado lecanemab y donanemab en tres ocasiones.



Italia: rechazó la financiación de lecanemab y donanemab.



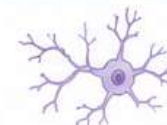
Países Bajos: no financia lecanemab.



Alemania: autorizó lecanemab (sept 2025) y donanemab (nov 2025) bajo programa de acceso controlado.

¿QUÉ VIENE DESPUÉS?

Existe consenso en que los fármacos actuales no son la respuesta final. Abordar la acumulación de tau es crítico. Dos anticuerpos anti-tau ya están en ensayos fase 3.



REFERENCIAS: 1. Medscape. Alzheimer's research: focusing on the wrong target? 2026. 2. Norino F, et al. Amyloid beta targeting monoclonal antibodies for people with mild cognitive impairment or mild dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2026 Apr 16;4:CD016297. 3. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol. 1990;27:457-464. 4. Herrup K. How Not to Study a Disease: The Story of Alzheimer's. MIT Press; 2021.

EA: enfermedad de Alzheimer; DCL: deterioro cognitivo leve; LCR: líquido cefalorraquídeo; ARIA: anomalías radiológicas relacionadas con el amiloide.