

## MEDICAL OVERVIEW

Acceso privado

# Tratamiento para la enfermedad de Alzheimer

The Lancet. 2025.

Forma parte de la Series on Alzheimer's Disease.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01329-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01329-7)

Equipo especializado clínico Check Medicine

### Introducción

La **farmacoterapia para la enfermedad de Alzheimer (EA)** está influenciada no solo por criterios clínicos y científicos, sino también por **factores sociales, culturales y contextuales**, generando variabilidad relevante entre países en el acceso y uso de tratamientos.

### Disponibilidad diferencial de fármacos en el mundo:

- En muchos países europeos, **inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE), memantina** y su combinación son utilizados y reembolsados para mejorar el deterioro cognitivo.
- **Suiza:** solo se reembolsa uno u otro (IACE o memantina).
- **Francia:** ambos han sido eliminados del reembolso (reducción del **86%** en prescripción entre 2009–2019).
- **Alemania:** incluso fármacos con **evidencia débil** (p. ej., ginkgo) se utilizan y reembolsan ampliamente.
- **Brasil:** IACE y memantina se entregan por sistema público, pero en otros países de ingresos medios el acceso a memantina es **limitado**.

### Tratamiento de síntomas conductuales y psicológicos de demencia (BPSD):

- Las guías internacionales recomiendan **intervenciones no farmacológicas como primera línea**, especialmente para **agitación**.
- Sin embargo, **psicofármacos** (antipsicóticos, benzodiazepinas, antidepresivos) se usan de forma frecuente pese a su **escasa evidencia** y riesgos.
- Muy pocos están aprobados para **agitación u otros BPSD**, por lo que la mayoría del uso es **off-label**.

### Nuevo escenario terapéutico: anticuerpos monoclonales anti- $\beta$ -amiloide:

- Ya en uso o disponibles en **EE. UU., Europa, China, Japón, Reino Unido, Corea del Sur e Israel**.
- Representan el **primer tratamiento capaz de ralentizar el declive clínico** de la EA.
- Su potencial impacto epidemiológico aún es incierto, generando **incertidumbre adicional** sobre cómo integrarlos a la práctica clínica.
- Exige a los especialistas un enfoque **holístico** para incorporarlos junto con las estrategias actuales.

### Heterogeneidad clínica de la EA:

El cuadro se caracteriza por **pérdida inicial de memoria**, seguida de aparición progresiva de:

- **BPSD (>90% de los pacientes):** apatía, agitación, agresividad, delirios, insomnio, irritabilidad.
- Declive físico progresivo y coexistencia de comorbilidades y desafíos sociales.

La priorización terapéutica se orienta a **resolver problemas sociales, somáticos y conductuales antes que los cognitivos**.

### Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD)

Los **BPSD** son extremadamente frecuentes en la enfermedad de Alzheimer, afectando a **>90%** de los pacientes a lo largo del curso clínico.

- **Agitación y depresión (>50%)**
- **Ansiedad (45%)**
- **Apatía, trastornos del sueño y psicosis (30–40%)**

En algunos pacientes, los BPSD pueden ser **más prominentes que los síntomas cognitivos** al inicio, dificultando el diagnóstico temprano.

- **Apatía** presente en **~50%** desde el inicio
- **Irritabilidad** en **1/3**
- **Depresión, agitación y trastornos del sueño** en **1/4**

### **Evolución según etapa de la enfermedad**

Los BPSD no siguen una progresión lineal, sino que **fluctúan en ciclos de semanas o meses**, con remisiones y recaídas espontáneas.

- **Depresión:** más frecuente al inicio.
- **Psicosis:** más frecuente en etapas moderadas.
- **Insomnio y apatía:** aumentan en etapas avanzadas.
- **Desinhibición:** más típica de degeneración frontotemporal.
- **Alucinaciones visuales / identificaciones erróneas:** sugieren demencia con cuerpos de Lewy.

### **Fisiopatología y enfoque terapéutico general**

La fisiopatología de BPSD en EA **difiere de trastornos psiquiátricos primarios** (esquizofrenia, bipolaridad). El tratamiento requiere **estrategias no farmacológicas y farmacológicas**, siempre **individualizadas** según severidad, riesgos y desencadenantes.

### **BPSD asociados a estresores vs. BPSD por neurodegeneración**

#### **1. BPSD asociados a estresores (“stressor-associated BPSD”)**

Corresponden a **reacciones psicológicas y conductuales** frente a:

- deterioro cognitivo,
- comorbilidades médicas,
- ambiente físico,
- interacciones con cuidadores,
- o combinación de estos.

**Se vuelven más frecuentes desde etapas leves hasta avanzadas.** El tratamiento eficaz exige **identificación exhaustiva del/los estresores**, incluso si esto retrasa la intervención.

#### **Modelo fisiopatológico clave:**

- **“Progressively Lowered Stress Threshold”** → la EA produce pérdida progresiva de la capacidad para **procesar y responder a estímulos**, aumentando la vulnerabilidad al estrés.
- **Déficit visual/auditivo** → **+ riesgo de alucinaciones visuales o auditivas.**

**Severidad:** suelen ser **leves a moderados**. **Primera línea:** intervenciones **no farmacológicas** para reducir el estresor:

- tratar dolor crónico

- entrenar a cuidadores en manejo conductual
- reducir fármacos sedantes o anticolinérgicos
- disminuir ruido ambiental
- entregar contención y estructura

Fármacos solo se usan cuando estas medidas son **ineficaces o inviables**.

## 2. BPSD por neurodegeneración (“BPSD likely due to neurodegeneration”)

Se asocian a **alteraciones neuroanatómicas** específicas:

- **Orbitofrontal:** desinhibición
- **Prefrontal dorsolateral:** delirios
- **Múltiples redes:** insomnio

Son generalmente **más severos**, predominan en **etapas avanzadas**, y a menudo requieren **psicofármacos**, aunque intervenciones ambientales pueden aportar beneficio.

Manifestaciones típicas en EA avanzada:

- **insomnio,**
- **inquietud motora,**
- **deambulación errática,**
- **vocalizaciones repetitivas.**

### Tratamientos no farmacológicos para BPSD

**Evidencia terapéutica:** Actividades personalizadas y ejercicio agradable → **beneficio en depresión y apatía (efectos 0.2–0.5)**. En casos asociados a estresores → mejoras en comunicación, uso de lenguaje no verbal, evitar desencadenantes. Intervenciones psicológicas tienen menor efecto directo sobre **psicosis**.

**Baja implementación en la práctica real, debido a:**

1. Falta de entrenamiento de cuidadores y personal.
2. Tiempo necesario para formar cuidadores.
3. Dificultad para identificar qué BPSD responde mejor a cada intervención.
4. Falta de recursos humanos para implementar programas estructurados.

El paper recomienda intervenciones operacionales como:

- **Brief Psychosocial Therapy**
- **Programa de actividad e interacción social (WHELD)** para residentes de larga estadía.
- **DICE** (Describe – Investigate – Create – Evaluate) como marco de evaluación y manejo personalizado.

### Pilares del enfoque DICE:

- detectar estresores,
- seleccionar la intervención no farmacológica más útil,
- integrar fármacos solo si es necesario,
- aumentar la confianza del cuidador en el manejo.

### Tratamientos farmacológicos para los BPSD

#### 1. Antipsicóticos (AP)

Mejoran principalmente **agitación, agresividad y psicosis**. La eficacia es **modesta**:

- **Risperidona:** respuesta en ~1/5 de pacientes.
- **Aripiprazol y quetiapina:** efectos similares o menores.

**Los AP no mejoran la progresión de la enfermedad** y deben usarse a dosis mínimas y el menor tiempo posible.

**Riesgos: Aumentan el riesgo de eventos cerebrovasculares, neumonía e incluso mortalidad.** Mayor riesgo en **personas frágiles**, con comorbilidades o en etapas avanzadas.

Indicar solo cuando hay:

- agresividad severa,
- psicosis que causa sufrimiento importante,
- riesgo para cuidadores/paciente,
- fracaso de medidas no farmacológicas.

## 2. Antidepresivos

### Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS (sertralina, citalopram) se usan ampliamente, pero presentan **beneficio incierto** para tratar agitación o depresión asociada a EA. **Estudios con citalopram:** ligera reducción de agitación, pero a costa de **alargamiento del QT y deterioro cognitivo** a dosis de 30 mg.

## 3. Antiepilépticos

- **Valproato:** No demuestra beneficio sobre la agitación. Asociado a **efectos adversos significativos** (sedación, trombocitopenia). **No recomendado.**
- **Carbamazepina:** Puede reducir la agitación en EA **en algunos casos**, pero sus interacciones y efectos adversos limitan su uso.
- **Gabapentina / Pregabalina:** Sin evidencia sólida. Se reservan para casos con **componente neuropático del dolor**, cuando este actúa como estresor.

## 4. Benzodiacepinas

**No recomendadas** por su asociación a: **caídas**, deterioro cognitivo, sedación, delirium. Se permiten **excepcionalmente**, por períodos muy breves.

## 5. Fármacos para insomnio

La evidencia es limitada. Melatonina: resultados **inconsistentes**. No hay fármaco aprobado específicamente para insomnio en EA.

## 6. Inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE) y memantina como moduladores conductuales

Aunque no son psicofármacos, tienen **cierto impacto en BPSD**.

**IACE (donepezilo, rivastigmina, galantamina):** Mejoran **apatía, ansiedad e irritabilidad** en algunos pacientes. Efecto **modesto**, pero clínicamente relevante.

**Memantina:** Más consistente para **agitación**, especialmente en etapas moderadas-avanzadas. Alguna evidencia de beneficio en **trastornos psicóticos**.

## Consideraciones generales

**Reevaluar cada BPSD como si fuese un síntoma nuevo**, evitando asumir que todo proviene de la neurodegeneración.

1. Si se inicia un fármaco:

- usar **dosis mínimas**,
  - evaluar respuesta a 4–6 semanas,
  - suspender si no hay beneficio claro.
2. Periodos prolongados de AP **incrementan el riesgo de mortalidad**.
  3. Se recomienda **intentar retiro gradual cada 3 meses**.

Recomendaciones prácticas para un uso juicioso de psicofármacos en pacientes con BPSD (síntomas conductuales y psicológicos de demencia)

Recomendación clave	Contenido clínico esencial
<b>Conocer las propiedades neuroquímicas de los psicofármacos</b>	Los psicotrópicos actúan sobre múltiples sistemas. Sus efectos dependen del perfil dominante de cada receptor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risperidona</b>: fuerte bloqueo dopaminérgico → <b>alta eficacia antipsicótica</b> pero <b>mayor riesgo extrapiramidal</b>.</li> <li>• <b>Quetiapina</b>: menor acción dopaminérgica, mayor antagonismo H1 → <b>menos síntomas extrapiramidales</b> pero <b>más sedación</b>.</li> <li>• Fármacos con efectos <b>antimuscarínicos/anticolinérgicos</b> pueden empeorar cognición.</li> </ul>
<b>Evitar fármacos con actividad anticolinérgica</b>	Antidepresivos tricíclicos, paroxetina y olanzapina tienen alto potencial para: <b>confusión, boca seca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento, aumento de presión intraocular</b> . Deben evitarse especialmente en adultos mayores <b>&gt;65 años</b> con deterioro cognitivo.
<b>Minimizar el número de psicotrópicos</b>	Los BPSD suelen presentarse en <b>clústeres</b> (ej.: depresión + insomnio, agitación + ansiedad). Siempre que sea posible, usar solo fármaco con <b>doble efecto</b> en lugar de polifarmacia. Ejemplo: para <b>agitación diurna + insomnio</b> , usar <b>trazodona</b> (dosis mayor nocturna) en vez de risperidona + benzodiacepina.
<b>Iniciar bajo, avanzar lento, prescribir y revisar</b>	Comenzar con <b>1/8–1/4 de la dosis objetivo</b> , aumentar gradualmente en <b>2–4 semanas</b> . Revisar respuesta y tolerancia con ciclos cortos. Como los BPSD <b>son fluctuantes</b> , ningún tratamiento debe mantenerse de forma <b>indefinida</b> sin reevaluación. Planificar desde el inicio un <b>intento de retirada</b> ; idealmente después de <b>≥3 meses de estabilidad</b> .
<b>Cambiar con un esquema estructurado</b>	Si un fármaco no es efectivo tras un <b>tratamiento adecuado (≥6 semanas)</b> , se recomienda <b>cambiarlo</b> , no agregar otro. Opciones de cambio terapéutico: <b>suspensión abrupta, cambio escalonado, cambio cruzado o disminución–cruce–aumento</b> (“plateau cross-taper switch”), según el fármaco y BPSD.

Tratamientos para el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer

**1. Inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE)**

**Donepezilo, rivastigmina, galantamina.**

- Son el **tratamiento sintomático estándar** para EA leve a moderada.
- Mejoran síntomas cognitivos después de **~6 meses**, beneficio que puede iniciar en los primeros **2–3 meses**.
- **Efecto promedio: 2–3 puntos en escalas cognitivas estandarizadas**, manteniéndose por 6–12 meses.
- También generan **modestas mejorías conductuales** (apatía, ansiedad, irritabilidad).

- **Comparación entre IACE:** Eficacia similar entre los tres. Diferencias dependen sobre todo de **perfil de tolerancia**, vía de administración y comorbilidades.
- **Rivastigmina parche:** Menos efectos gastrointestinales. Útil en pacientes con mala adherencia o intolerancia al donepezilo oral.
- **Galantamina:** Mecanismo adicional como “ligando alostérico nicotínico”, pero sin evidencia clara de superioridad clínica.

### Efectos adversos

- Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso.
- Bradicardia o síncope en pacientes susceptibles.
- Mayor riesgo de efectos GI con dosis altas.

## 2. Memantina (antagonista NMDA)

Útil en EA **moderada a severa**. Beneficios en: **función global, actividades de la vida diaria, agitación o agresividad**. Se puede combinar con IACE en casos moderados-avanzados.

**Magnitud del efecto:** Beneficio **modesto**, comparable en magnitud a IACE pero más evidente en **actividades diarias**.

### Efectos adversos

- Mareos, cefalea, hipertensión, confusión leve.
- Generalmente mejor tolerada que los IACE.

## 3. Interacciones entre IACE, memantina y BPSD

Los autores enfatizan que estos fármacos pueden influir parcialmente en síntomas conductuales.

- IACE: beneficio leve en varios BPSD.
- Memantina: más evidencia en **agitación y trastornos psicóticos**.

Sin embargo, **no sustituyen** la necesidad de intervenciones no farmacológicas ni de psicofármacos cuando estos sí están indicados.

## 4. Otras terapias sintomáticas (con evidencia limitada o inconsistente)

- **Ginkgo biloba:** Gran variabilidad entre formulaciones y ensayos. Efectos modestos, evidencia inconsistente. Popular en Alemania, donde incluso se reembolsa.
- **Vitaminas / antioxidantes:** Vitamina E y otros antioxidantes no han demostrado beneficios sólidos. Riesgos potenciales en dosis altas.
- **Moduladores hormonales (p. ej., estrógenos):** No recomendados: evidencia negativa o inconsistente.
- **AINEs, estatinas, antihipertensivos:** Extenso estudio pero sin beneficio clínico para tratar síntomas o progresión.

## 5. Selección del tratamiento sintomático

### EA leve a moderada

- **IACE como primera línea.**
- Revisar tolerancia durante las primeras semanas.

### EA moderada a severa

- **Memantina o IACE + memantina.**
- La combinación es razonable si se tolera.

## Suspensión del tratamiento sintomático

Debe considerarse cuando:

- la enfermedad está en etapa muy avanzada,
- los efectos adversos superan el beneficio,
- o no existe mejoría funcional/cognitiva apreciable tras uso adecuado.

La suspensión debe ser **gradual**, vigilando recaídas conductuales.

Ítem	Fármacos sintomáticos (IACE y memantina)	Inmunoterapias anti- $\beta$ -amiloide (donanemab, lecanemab)
<b>Moléculas</b>	Inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina, rivastigmina) y memantina.	Anticuerpos monoclonales anti- $\beta$ -amiloide.
<b>Mecanismo de acción</b>	Modulación colinérgica (IACE) o antagonismo NMDA (memantina). Actúan sobre <b>receptores</b> .	Eliminación microglial de <b><math>\beta</math>-amiloide agregado</b> .
<b>Vía y frec. de admin.</b>	Oral (1–2 veces al día) o transdérmico (1 vez/día o 1–2 veces/semana).	Donanemab: IV c/ 4 sem. Lecanemab: IV c/ 2 sem; formulaciones SC en investigación.
<b>Indicación</b>	EA leve (IACE) y EA moderada–severa (memantina). No requieren biomarcadores para diagnóstico.	EA temprana con confirmación de amiloide por biomarcadores; deterioro cognitivo leve o EA leve funcionalmente independiente.
<b>Eficacia</b>	Beneficio cognitivo equivalente a <b>6 M</b> de retraso del deterioro; mejoría apreciable en <b>12 sem</b> .	<b>27–35% de menor deterioro</b> comparado con placebo a 18 meses. Efectos más allá de 18 meses aún desconocidos; <b>no mejoran función cognitiva ya perdida</b> .
<b>Tolerabilidad</b>	Buena con titulación progresiva. Efectos: náuseas, diarrea, mareos, anorexia, bradicardia.	Riesgo de <b>ARIA</b> (edema y hemorragias relacionadas a amiloide), dependiente de <b>APOE <math>\epsilon</math>4</b> ; reacciones a la infusión; mejor tolerancia con titulación lenta.
<b>Monitorización de eficacia</b>	Evaluación clínica, pruebas cognitivas y escalas funcionales.	Igual que fármacos sintomáticos: evaluación clínica, pruebas cognitivas y funcionales.
<b>Monitorización de seguridad</b>	Controles clínicos cada 6–12 M.	<b>RM cerebral</b> inicial + 2–3 RM en los primeros meses; seguimiento estrecho si síntomas sugerentes de ARIA; decisión de continuar o suspender según evolución.
<b>Criterios de discontinuación</b>	Cuando existe deterioro cognitivo muy severo, efectos adversos importantes, o falta de beneficio clínico.	Donanemab: al negativizar PET-amiloide. Lecanemab: criterios aún inciertos; suspensión si ARIA significativa.

Anticuerpos monoclonales anti- $\beta$ -amiloide (tratamientos modificadores de la enfermedad)

### 1. Modelo fisiopatológico que sustenta estos fármacos

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) se basan en la teoría que vincula la EA temprana con **acumulación de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ )** en forma de oligómeros, fibrillas y placas.

**Mecanismo de acción general:**

- Se unen a formas solubles o agregadas de A $\beta$ .
- Facilitan **clearance tumoral** microglial.
- Reducen la carga de placas en RM o PET-amiloide.

**Efecto clínico esperado:** No revierten síntomas. **Reducen la tasa de progresión clínica.** Su mayor beneficio se observa si se inician en **etapas tempranas (EA leve o DCL amnésico).**

## 2. Lecanemab

**Tipo de anticuerpo:** IgG1 humanizado que se une preferentemente a **protofibrillas solubles** de A $\beta$ .

### Eficacia (ensayo CLARITY-AD)

- Reducción del declive clínico de **~27%** en 18 meses en escalas cognitivas y funcionales.
- Reducción consistente en múltiples escalas:
  - CDR-SB,
  - ADAS-Cog14,
  - ADCS-MCI-ADL.

### Seguridad

Riesgo de **ARIA** (Amyloid-Related Imaging Abnormalities):

- **ARIA-E (edema): 12–13%**, sintomático en ~2–3%.
- **ARIA-H (microhemorragias/hemosiderina): 17–18%**.

### Consideraciones para la práctica clínica

- Mayor riesgo en **portadores APOE  $\epsilon$ 4**, especialmente homocigotos.
- Requiere **RM seriadas** para monitorizar ARIA.

## 3. Donanemab

- **Tipo de anticuerpo:** IgG1 dirigido a epítomos de A $\beta$  modificados (A $\beta$ p3-42), abundantes en placas maduras.
- **Eficacia (ensayo TRAILBLAZER-ALZ2)**
- Ralentización del declive clínico de **22–35%** según la carga de tau basal.
- Mayor beneficio en pacientes con **carga de tau baja-intermedia**, lo que sugiere necesidad de estratificación por biomarcadores.
- **Particularidades del tratamiento:** Permite **suspender** la terapia cuando el PET-amiloide se vuelve negativo, lo que es único entre los mAbs evaluados.
- **Seguridad:** ARIA similar a otros anticuerpos: **ARIA-E: 24%. ARIA-H: 31%**. Mayor riesgo en **APOE  $\epsilon$ 4**.

## 4. Aducanemab

- **Situación actual:** Aprobado inicialmente por FDA (2021) pero **retirado del mercado en 2024** por su fabricante. El paper lo analiza solo como referencia histórica.
- **Eficacia:** Datos controvertidos. Un estudio positivo y otro negativo. Reducción significativa de placas en PET.
- **Seguridad:** ARIA-E alrededor del **35%**.

## 5. ¿En qué consisten los ARIA? (Amyloid-Related Imaging Abnormalities)

Los ARIA son el principal evento adverso de los anticuerpos terapéuticos.

### ARIA-E (edema / efusiones)

- Edema vasogénico / sulcal effusions.
- Más prevalente en primeras dosis.
- Puede causar: cefalea, confusión, náuseas, alteraciones visuales.

### ARIA-H (microhemorragias y siderosis superficial)

- Puede coexistir con ARIA-E.
- Incrementa riesgo de hemorragia sintomática, especialmente en:
  - pacientes con >4–5 microhemorragias,
  - anticoagulados,
  - hipertensión mal controlada.

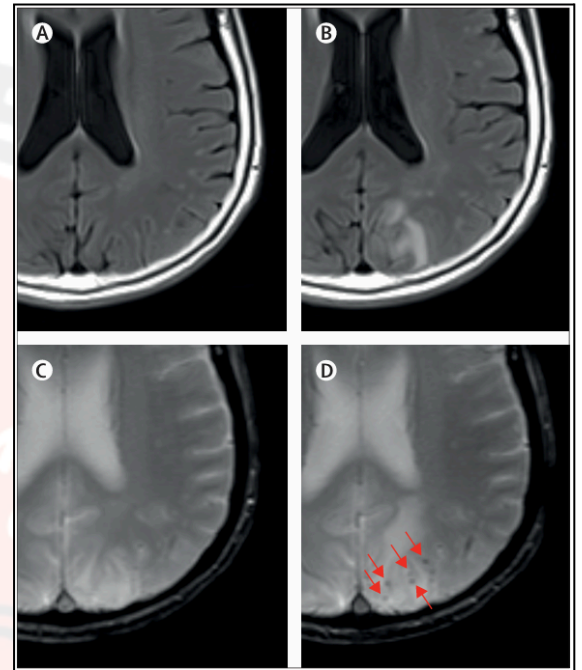
### Figura 2. ARIA-E y ARIA-H en resonancia magnética

(A) RM cerebral basal de un paciente tratado con un anticuerpo monoclonal anti- $\beta$ -amiloide.

(B) FLAIR muestra un **ARIA-E parietal izquierdo leve**, detectado radiológicamente durante un control.

(C) Secuencia T2\* del mismo momento, confirmando el edema compatible con ARIA-E. El paciente estaba **asintomático** y se continuó la inmunoterapia según las recomendaciones.

(D) Un mes después, en T2\*, aparecen **microhemorragias** en la misma región del ARIA-E, compatibles con **ARIA-H** (flechas rojas).



### Definiciones:

- **ARIA = Amyloid-Related Imaging Abnormalities** (anomalías en RM asociadas a tratamiento anti-A $\beta$ ).
- **ARIA-E = edema / efusiones vasogénicas asociadas a A $\beta$ .**
- **ARIA-H = microhemorragias o siderosis cortical asociadas a A $\beta$ .**

### Manejo recomendado

- Monitoreo obligatorio con **RM basal + RM seriadas**.
- Suspensión temporal si aparece ARIA-E sintomática.
- Evitar uso concomitante de **anticoagulantes** (riesgo elevado).

### 6. ¿Quiénes son candidatos adecuados según el artículo?

Los mAbs deben administrarse **solo a pacientes con EA temprana**:

### Criterios esenciales

- **Deterioro cognitivo leve (DCL) amnésico o EA leve.**
- **Confirmación biológica de amiloide** (PET o LCR).
- Ausencia de:
  - anticuerpos anticoagulantes o terapia anticoagulante establecida,
  - 4 microhemorragias,
  - siderosis cortical difusa,
  - infartos lacunares múltiples,
  - enfermedad cerebrovascular significativa.

**Necesidades logísticas:** Acceso a RM de alta calidad. Centros entrenados en manejo de ARIA. Capacitación en prescripción, consentimiento informado y monitoreo.

**Relevancia de los biomarcadores:** PET-amiloide, PET-tau y biomarcadores en LCR orientan diagnóstico y selección de pacientes. Donanemab demuestra utilidad de estratificar por **carga de tau**.

Elegibilidad clínica actual para tratamiento con anticuerpos monoclonales anti- $\beta$ -amiloide

Carga de tau	Sin deterioro cognitivo	Deterioro cognitivo con AVD normales o mínimamente afectadas (DCL amnésico / EA leve)	Deterioro cognitivo con alteración leve de AVD (EA leve)	Deterioro cognitivo con alteración moderada a severa de AVD (EA moderada-severa)
Tau negativo	■ No elegible	■ Elegible	■ Podría ser elegible	■ No elegible
Tau en lóbulo temporal medial	■ No elegible	■ Podría ser elegible	■ Podría ser elegible	■ No elegible
Tau neocortical, carga moderada	■ No elegible	■ Podría ser elegible	■ Elegible	■ No elegible
Tau neocortical, carga alta	■ No elegible	■ No elegible	■ Podría ser elegible	■ No elegible

#### Leyenda

- **No elegible:** el tratamiento tiene **riesgos que superan beneficios** o criterios de exclusión probables.
- **Podría ser elegible:** necesidad de evaluación individualizada; mayor riesgo de exclusión o menor balance beneficio-riesgo.
- **Elegible:** perfil clínico y biomarcadores **compatibles con beneficio significativo esperado**.

#### 7. Magnitud del beneficio clínico

Los tres anticuerpos logran:

- **Ralentización del deterioro entre 20–35% en 18 meses,**
- No mejoran síntomas existentes,
- No detienen la enfermedad,
- Beneficio acumulativo mientras se mantiene el tratamiento.

El paper destaca que **estos efectos son clínicamente significativos** en etapas tempranas, dado que retrasar la progresión incluso algunos meses puede impactar autonomía, institucionalización y carga del cuidador.

### Significado clínico del tratamiento con donanemab y lecanemab según la escala CDR-SB

Dominio	Deterioro muy leve (CDR-SB 0,5)	Deterioro leve (CDR-SB 1)
<b>Memoria</b>	Olvidos leves pero persistentes; recuerdo parcial de eventos; "olvidos benignos".	Pérdida de memoria moderada, más marcada en hechos recientes; interfiere con actividades cotidianas.
<b>Orientación</b>	Orientado, salvo ligera dificultad para relacionar eventos en el tiempo.	Dificultad moderada para relaciones temporales; orientado en espacio durante la evaluación; posible desorientación geográfica.
<b>Juicio y resolución de problemas</b>	Dificultad leve en actividades del día a día (manejo financiero, decisiones); leve alteración del juicio sobre desempeño pasado.	Dificultad moderada para manejar problemas, similitudes y diferencias; el juicio social suele mantenerse.
<b>Vida en comunidad</b>	Leve dificultad; puede seguir trabajando o conduciendo.	No puede funcionar de manera independiente; participa en algunas actividades; puede caminar en áreas locales pero no trabajar.
<b>Hogar y pasatiempos</b>	Vida doméstica y hobbies levemente afectados; intereses intelectuales algo reducidos.	Deterioro leve pero claro de la funcionalidad en el hogar; tareas más complejas abandonadas; hobbies avanzados abandonados.
<b>Cuidado personal</b>	<b>Totalmente autónomo</b> para autocuidado.	<b>Requiere recordatorios</b> o ayuda ocasional.

#### Interpretación clínica

- "Deterioro muy leve" = **0,5 puntos** en CDR-SB.
- "Deterioro leve" = **1 punto** en CDR-SB.
- El beneficio observado con **donanemab y lecanemab** corresponde a una ralentización del deterioro equivalente a **~0,5 puntos menos en CDR-SB a 18 meses**.
- Esta tabla ejemplifica cómo ese beneficio puede traducirse en la práctica clínica cuando un paciente progresa desde deterioro muy leve a leve.

#### 8. Limitaciones y desafíos señalados por los autores

1. **Acceso desigual** entre países y sistemas de salud.
2. Costos extremadamente altos.
3. Diferencias regulatorias globales.
4. Incertidumbre respecto a los beneficios a largo plazo (>18–24 meses).
5. Falta de evidencia robusta en poblaciones reales (mayores, multimórbidos, minorías, etc.).
6. Requerimientos logísticos complejos → limitan implementabilidad.

#### Integración de los anticuerpos monoclonales con el cuidado clínico estándar

##### 1. Principios generales de integración

La EA requiere un **enfoque multimodal**, que combine: **manejo conductual, apoyo psicosocial, tratamiento sintomático y, cuando corresponde, terapia modificadora de enfermedad**. La decisión de iniciar un anticuerpo monoclonal debe considerar: **estado funcional, comorbilidades, apoyo del entorno, preferencias del paciente y cuidador**, y los **riesgos específicos (especialmente ARIA)**. Los mAbs se deben interpretar como una **intervención que desacelera el deterioro**, pero **no sustituye** la necesidad de otras medidas terapéuticas esenciales.

##### 2. Modelos organizacionales requeridos

El paper identifica **cuatro componentes** necesarios para implementar estos fármacos de manera segura y equitativa:

#### **A. Diagnóstico precoz y preciso**

Necesario para identificar candidatos adecuados. Requiere: servicios de memoria accesibles, biomarcadores (PET o LCR), pruebas neuropsicológicas estandarizadas.

#### **B. Centros especializados para administración y monitoreo**

- Equipos con entrenamiento en:
  - criterios de elegibilidad,
  - manejo de ARIA,
  - comunicación de riesgos.
- Requiere infraestructura para:
  - RM repetidas,
  - infusión endovenosa,
  - vigilancia clínica estrecha.

#### **C. Modelos colaborativos**

Integración entre: neurólogos, geriatras, psiquiatras, radiólogos, especialistas en medicina nuclear, atención primaria y equipos psicosociales.

#### **D. Cuidado continuado centrado en el paciente**

Incluye:

- Evaluaciones regulares de función, cognición y conducta.
- Educación permanente a cuidadores y familias.
- Monitorización estrecha de comorbilidades.

### **3. Adecuación del tratamiento a distintas trayectorias clínicas**

El artículo resalta que la progresión de EA no es uniforme y que la terapia modificadora debe **ajustarse al curso individual**.

#### **A. EA temprana con progresión lenta**

- Beneficio potencial mayor.
- Requiere fuerte énfasis en adherencia y monitoreo.

#### **B. EA temprana con progresión rápida**

- Beneficio clínico podría ser significativo, pero riesgos (ej. ARIA) pueden ser más relevantes.
- Evaluación caso a caso.

#### **C. EA con comorbilidades relevantes**

- Fragilidad, enfermedad cerebrovascular, uso de anticoagulantes → pueden limitar elegibilidad.
- Evaluación conjunta con especialistas.

### **4. Rol de la atención primaria y del apoyo psicosocial**

#### **Atención primaria (AP)**

Puede facilitar el diagnóstico temprano si tiene acceso a: herramientas de tamizaje, algoritmos de derivación, educación sobre EA temprana. Fomenta continuidad del cuidado a largo plazo.

### Apoyo psicosocial

- Continúa siendo un **pilar terapéutico fundamental**.
- Intervenciones educativas para pacientes y cuidadores.
- Programas de apoyo, grupos psicoeducativos y entrenamiento para manejo de BPSD.

### 5. Desafíos para la implementación global

Los autores destacan que los mAbs enfrentan barreras significativas:

- **Desigualdad global en acceso a biomarcadores**, especialmente PET.
- **Limitaciones económicas** para implementar centros especializados.
- **Infraestructura insuficiente** en sistemas de salud para administrar y monitorizar infusiones periódicas.
- **Recursos humanos limitados**, especialmente en países de ingresos bajos y medios.
- Preocupación por el aumento de **brechas en equidad**, ya que solo ciertos sistemas podrán financiar estas terapias.

### 6. Información y comunicación con pacientes y cuidadores

La toma de decisiones debe ser compartida y transparente:

- Explicar **beneficios esperados** (ralentizar progresión, no revertir síntomas).
- Describir claramente **riesgos**, especialmente ARIA.
- Discutir **incertidumbres**:
  - duración óptima del tratamiento,
  - efectos a largo plazo,
  - impacto en calidad de vida.
- Valorar **preferencias del paciente**, valores y prioridades.

Los autores enfatizan la importancia de proporcionar **materias educativas accesibles**, adaptado a distintos niveles de alfabetización sanitaria.

### 7. Perspectiva hacia el futuro

La integración de anticuerpos monoclonales representa un **punto de inflexión** en el manejo de la EA. Para maximizar su beneficio, se requiere: reorganizar servicios, incorporar rutas de atención más eficientes, mejorar acceso a biomarcadores, aumentar capacitación en manejo de EA temprana.

Un enfoque centrado en el paciente será esencial para equilibrar **seguridad, efectividad y equidad**.

Resumen de bolsillo

Eje clínico	Conclusiones clave del paper (resumen de bolsillo)
<b>Panorama general del manejo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La EA requiere un <b>enfoque multimodal</b>: intervenciones no farmacológicas, tratamiento sintomático y, cuando corresponde, terapias modificadoras de enfermedad.</li> <li>• <b>Los BPSD afectan &gt;90%</b> y suelen requerir tanta atención como los síntomas cognitivos.</li> </ul>
<b>BPSD (síntomas conductuales y psicológicos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primera línea: intervenciones no farmacológicas.</b></li> <li>• Identificar siempre <b>estresores modificables</b> (dolor, ambiente, cuidadores, fármacos).</li> <li>• Uso de antipsicóticos solo en <b>agitación/agresión severa</b> o psicosis con riesgo.</li> <li>• Todos los psicofármacos tienen <b>efectividad modesta</b> y riesgos relevantes.</li> </ul>
<b>Fármacos para BPSD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antipsicóticos</b>: modestos; aumentan riesgo de <b>ACV, neumonía y mortalidad</b> → usar dosis mínimas y periodos cortos.</li> <li>• <b>ISRS</b>: eficacia incierta en EA; citalopram puede causar <b>QT prolongado y deterioro cognitivo</b>.</li> <li>• <b>Valproato</b>: ineficaz y con efectos adversos → <b>no usar</b>.</li> <li>• <b>Benzodiacepinas</b>: evitar salvo uso breve y excepcional.</li> </ul>
<b>Tratamiento sintomático cognitivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IACE (donepezilo, rivastigmina, galantamina)</b>: beneficio cognitivo <b>modesto</b>, sostenido 6–12 meses; reducen algunos BPSD.</li> <li>• <b>Memantina</b>: útil en EA <b>moderada–severa</b>; mejora AVD, función global y agitación.</li> <li>• <b>Combinación IACE + memantina</b>: razonable en etapas avanzadas.</li> </ul>
<b>Otros fármacos sintomáticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ginkgo</b>, antioxidantes, hormonas, AINEs, estatinas: <b>evidencia inconsistente o negativa</b>. No recomendados como tratamiento de EA.</li> </ul>
<b>Anticuerpos monoclonales anti-β-amiloide (mAbs)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primeros fármacos capaces de <b>ralentizar progresión (20–35% en 18 meses)</b>.</li> <li>• Mayor beneficio en <b>EA temprana</b> (DCL amnésico o EA leve).</li> <li>• Requieren <b>confirmación de amiloide (PET/LCR)</b> y <b>monitorización estrecha</b>.</li> </ul>
<b>Seguridad de mAbs: ARIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Principal evento adverso: ARIA-E/H.</b></li> <li>• Mayor riesgo en <b>APOE ε4</b>, &gt;4 microhemorragias, uso de anticoagulantes.</li> <li>• Necesidad de <b>RM basal y seriadas</b>.</li> <li>• Manejo: suspensión temporal si ARIA sintomática.</li> </ul>
<b>Lecanemab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ralentiza deterioro <b>~27%</b>.</li> <li>• ARIA-E <b>12–13%</b>, sintomático 2–3%.</li> <li>• Apto para EA leve con biomarcadores positivos.</li> </ul>
<b>Donanemab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto <b>22–35%</b>, mejor en tau baja-intermedia.</li> <li>• ARIA-E 24%, ARIA-H 31%.</li> <li>• Permite suspender terapia al negativizar PET-amiloide.</li> </ul>
<b>Elegibilidad para mAbs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesario: <b>EA temprana</b>, PET/LCR amiloide positivo, RM sin &gt;4 microhemorragias ni siderosis extensa.</li> <li>• Evitar en anticoagulados o enfermedad cerebrovascular significativa.</li> </ul>
<b>Modelos de atención para integrar mAbs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiere <b>centros especializados</b>, rutas diagnósticas claras, biomarcadores accesibles y equipos entrenados.</li> <li>• Atención primaria clave para detección temprana y continuidad del cuidado.</li> </ul>
<b>Visión global del artículo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los mAbs representan un <b>punto de inflexión</b>, pero con <b>alto costo</b>, riesgo de inequidades y necesidad de reorganización del sistema.</li> <li>• Intervenciones no farmacológicas y apoyo psicosocial siguen siendo <b>pilares esenciales</b>.</li> <li>• Las decisiones sobre financiamiento serán <b>sociales y políticas</b>, no solo clínicas.</li> </ul>