Desempeño clínico de los tratamientos farmacológicos el Alzheimer: impacto sobre el deterioro cognitivo

Clinical performance of pharmacological treatments for Alzheimer's disease: impact on cognitive decline

Javier Morales Vergara, Amy Acosta Nieto, Florencia Leon Morales, Paola González Berrios, Jorge Fernandez Cibils, Francisco Gómez Carvajal, Beatriz Villalobos Tarqui.

REVISTA ANDES

Citar como: Morales Vergara, J., Acosta Nieto, A., Leon Morales, F., González Berrios, P., Fernandez Cibils, J., Gómez Carvajal, F., & Villalobos Tarqui, B. Desempeño clínico de los tratamientos farmacológicos del Alzheimer: impacto sobre el deterioro cognitivo. Revista Andes [Internet]. 2026. Disponible en: https://revista-andes.cl/ojs/index.php/inicio/article/view/177

Recibido : 02/09/2026

Aceptado : 26/10/2026

Publicado : 16/11/2026

© Los autores, 2026.
Este es un artículo publicado de acceso abierto, bajo licencia de Creative Commons Attribution, que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, sin restricciones, siempre que el trabajo original sea correctamente citado.

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

No se declaran fuentes de financiamiento.

*Correspondencia:
Javier Morales V.
jamorales21@utalca.cl

RESUMEN

Introducción: El deterioro cognitivo es la manifestación nuclear de la enfermedad de Alzheimer (EA). Su abordaje farmacológico transita desde los tratamientos sintomáticos hacia anticuerpos que buscan modificar el curso de la enfermedad, lo que tensiona los criterios con que se juzga el desempeño clínico de un fármaco. **Metodología:** Revisión bibliográfica. Se identificaron 318 registros en Web of Science y Scopus (2023-2026, acceso abierto), tras eliminar duplicados, cribar resúmenes y leer los textos completos, se incluyeron 35 estudios. **Resultados:** Los inhibidores de la acetilcolinesterasa mostraron una mejora cognitiva limitada (diferencias de medias estandarizadas entre -0,33 y -0,65), sostenida en práctica clínica real hasta cuatro años. Los anticuerpos anti-amiloide ralentizaron el declive (CDR-SB entre -0,45 y -0,7 puntos frente a placebo), por debajo de los umbrales de diferencia mínima clínicamente importante descritos para la EA temprana (1,5 a 2,12 puntos), con riesgo elevado de anomalías de imagen relacionadas con amiloide y beneficios condicionados por el estadio y el genotipo ApoE4. Las moléculas emergentes mostraron resultados mayoritariamente exploratorios. Los fármacos para la agitación no reportaron desenlaces cognitivos. **Discusión:** Mejorar y ralentizar son modos distintos de gestionar el deterioro cognitivo, por lo que las comparaciones en red que los mezclan producen jerarquías inestables. Se identificaron conclusiones que exceden los datos agregados y una participación frecuente de laboratorios desarrolladores en los análisis. **Conclusión:** La elección terapéutica frente al deterioro cognitivo exige integrar el tipo de efecto, su magnitud, la carga de seguridad y la ventana de aplicabilidad de cada fármaco, más que su significancia estadística.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Disfunción Cognitiva, Inhibidores de la Colinesterasa, Anticuerpos Monoclonales, Resultado del Tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: *Cognitive impairment is the core manifestation of Alzheimer's disease (AD). Its pharmacological management is transitioning from symptomatic treatments toward antibodies intended to modify the course of the disease, challenging the criteria used to assess the clinical performance of a drug.* ***Methods:*** *A literature review was conducted. A total of 318 records were identified in Web of Science and Scopus (2023-2026, open access). After removing duplicates, screening abstracts, and reviewing full-text articles, 35 studies were included.* ***Results:*** *Acetylcholinesterase inhibitors showed limited cognitive improvement (standardized mean differences ranging from -0.33 to -0.65), sustained in real-world clinical practice for up to four years. Anti-amyloid antibodies slowed cognitive and functional decline (CDR-SB differences ranging from -0.45 to -0.7 points compared with placebo), below the minimum clinically important difference thresholds reported for early AD (1.5 to 2.12 points). These treatments were associated with an elevated risk of amyloid-related imaging abnormalities, and their benefits were conditional on disease stage and ApoE4 genotype. Emerging molecules yielded predominantly exploratory results. Drugs for agitation did not report cognitive outcomes.* ***Discussion:*** *Improving and slowing decline are distinct approaches to managing cognitive impairment; therefore, network comparisons that combine them produce unstable hierarchies. Some conclusions were found to extend beyond the aggregated data, and developer pharmaceutical companies were frequently involved in the analyses.* ***Conclusion:*** *Therapeutic decisions for cognitive impairment require integrating the type and magnitude of treatment effect, safety burden, and treatment window of applicability of each drug, rather than relying primarily on statistical significance.*

Keywords: Alzheimer Disease, Cognitive Dysfunction, Cholinesterase Inhibitors, Antibodies, Monoclonal, Treatment Outcome.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia y afecta a más de 50 millones de personas en el mundo[1]. Su expresión clínica nuclear es el deterioro cognitivo progresivo, que compromete la memoria, las funciones ejecutivas y, finalmente, la autonomía en las actividades de la vida diaria. A este eje se suman síntomas neuropsiquiátricos, como la agitación, que aumentan la carga de cuidado y adelantan la institucionalización[2]. Comprender qué hace cada fármaco frente al deterioro cognitivo es, por tanto, comprender qué puede ofrecer hoy la medicina a quienes viven con la enfermedad.

Durante más de dos décadas, el abordaje farmacológico se sostuvo en tratamientos sintomáticos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IChE) donepezilo, galantamina y rivastigmina, y el antagonista del receptor NMDA memantina, que aún constituyen la base del manejo clínico[3]. Su fundamento es compensar el déficit de acetilcolina derivado de la pérdida de neuronas colinérgicas[4]. Sin embargo, la magnitud y la persistencia de su beneficio han sido objeto de controversia sostenida. En 2018, Francia retiró su reembolso debido a su eficacia limitada, ausencia de beneficio a largo plazo y problemas de bioseguridad[5].

El escenario cambió con la aprobación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido β-amiloide (aducanumab, lecanemab y donanemab), presentados como las primeras terapias modificadoras de la enfermedad[6,7]. El manejo de la EA se ha desplazado así hacia terapias que buscan retrasar la progresión más que aliviar sus síntomas[8]. Este desplazamiento no es solo farmacológico, sino también conceptual. El objetivo terapéutico deja de ser mejorar el rendimiento cognitivo y pasa a ser ralentizar su pérdida. Ello obliga a revisar con qué escalas, con qué umbrales de relevancia y en qué horizontes temporales se juzga el desempeño clínico de un fármaco. Además, estas terapias introducen un perfil de seguridad propio, las anomalías de imagen relacionadas con amiloide (ARIA), y una fuerte dependencia de la selección de pacientes según estadio y genotipo de la apolipoproteína E (ApoE)[9].

La literatura reciente es abundante pero fragmentada. Coexisten metaanálisis por fármaco, metaanálisis en red con jerarquías divergentes, extensiones abiertas y análisis post hoc de poblaciones definidas por agencias regulatorias, junto con ensayos de nuevas moléculas, frecuentemente negativos. Falta una lectura transversal que compare, desde un mismo eje, el deterioro cognitivo, qué tipo de impacto produce cada familia terapéutica, con qué magnitud, a qué costo en seguridad y en qué pacientes. Esa lectura debe distinguir, además, los fármacos dirigidos a síntomas neuropsiquiátricos, que comparten pacientes, pero no objetivo terapéutico.

El objetivo de esta revisión es analizar críticamente el desempeño clínico de los tratamientos farmacológicos para la EA reportados en Web of Science y Scopus entre 2023 y 2026, con énfasis en cómo cada terapia incide en la gestión del síntoma de deterioro cognitivo, en sus dimensiones de eficacia, seguridad y progresión de la enfermedad.

Metodología

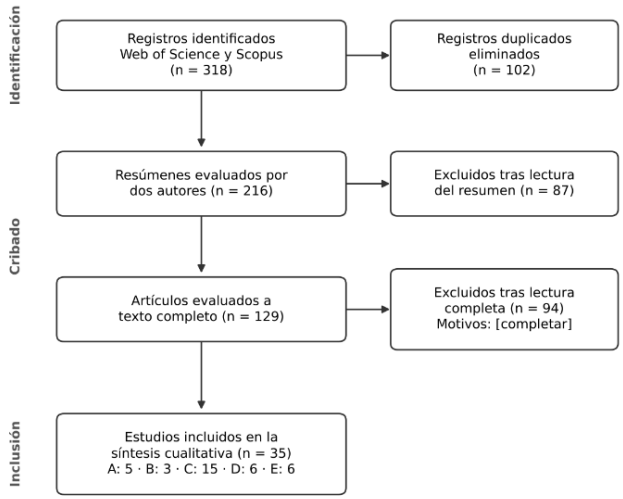
Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativo-crítico, con síntesis cualitativa de la evidencia. Se optó por una síntesis cualitativa, y no por un metaanálisis, porque el corpus reúne diseños, escalas y horizontes temporales heterogéneos. Su agregación cuantitativa ocultaría precisamente las diferencias en el tipo de efecto que esta revisión busca hacer visibles.

La búsqueda se realizó el 20 de agosto de 2026 en Web of Science y Scopus, con la siguiente ecuación: (Alzheimer disease AND treatment OR efficacy OR safety). Se aplicaron como filtros la publicación en los últimos tres años (2023-2026) y artículos de acceso abierto. Se seleccionaron los registros cuyo título daba indicios de pertinencia para el objetivo de la revisión.

Se recuperaron 318 registros, de los cuales 102 eran duplicados y fueron eliminados. Dos autores evaluaron de forma independiente los resúmenes de los 216 registros restantes y excluyeron finalmente 87 en esa etapa. Se leyeron los textos completos de los 129 artículos restantes y finalmente se seleccionaron 35 estudios para ser incorporados en este estudio *(Figura N°1)*.

Se incluyeron estudios en personas con EA, incluido el deterioro cognitivo leve debido a EA, que evaluaran intervenciones farmacológicas (moléculas pequeñas, anticuerpos o inmunoterapias activas) con desenlaces de eficacia, seguridad o progresión. Se admitieron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), sus extensiones y análisis post hoc, estudios observacionales, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y revisiones que sintetizaran ensayos clínicos. Se excluyeron las intervenciones no farmacológicas (estimulación cerebral, ultrasonido focalizado, radioterapia, terapia celular, dieta y suplementos), los estudios exclusivamente preclínicos, los protocolos sin resultados, los preparados de medicina tradicional herbal y los artículos de opinión sin datos clínicos.

Figura N°1. Diagrama de flujo de la identificación y selección de los estudios.



Filtros: 2023-2026, acceso abierto, pertinencia del título. Búsqueda: 20 de agosto de 2026.

Para los fines de nuestro estudio, entendemos por desempeño clínico el conjunto de tres dimensiones. La primera es la eficacia, medida como el cambio en escalas cognitivas (Mini-Mental State Examination [MMSE], Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale [ADAS-Cog], Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes [CDR-SB], Alzheimer's Disease Composite Score [ADCOMS], Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale [iADRS]) y funcionales (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living [ADCS-ADL]). La segunda es la seguridad, expresada como eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), ARIA con edema o efusión (ARIA-E), ARIA con microhemorragias o siderosis (ARIA-H), reacciones a la infusión y mortalidad. La tercera es la progresión, entendida como el riesgo de avanzar al siguiente estadio clínico. Cuando los estudios lo informaron, la magnitud de los efectos se contrastó con la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) de cada escala.

A su vez, definimos conceptualmente la gestión del deterioro cognitivo como la capacidad de un fármaco para modificar la trayectoria del síntoma de forma clínicamente útil, ponderada por su carga de seguridad y por la proporción de pacientes en que es aplicable. Para operacionalizarla, cada estudio se clasificó según el tipo de impacto cognitivo que reporto en sus resultados: (i) mejora sintomática, cuando hay una diferencia favorable respecto de la línea basal o del placebo atribuible a un efecto sobre la neurotransmisión, (ii) enlentecimiento del declive, cuando el deterioro avanza con menor pendiente que en el grupo control, sin superar la línea basal, (iii) disociación entre biomarcadores y clínica, cuando hay cambios biológicos sin traducción en escalas clínicas, (iv) ausencia de efecto clínico consistente, y (v) desenlace cognitivo no evaluado.

A partir de la lectura de los textos completos, se registraron en una matriz de extracción el diseño, el tamaño muestral, la población, la intervención, las escalas utilizadas, la magnitud del efecto con su intervalo de confianza, los eventos adversos, las limitaciones declaradas por los autores y la fuente de financiamiento. Los estudios se agruparon en cinco familias (Tabla 1): (A) inhibidores de la acetilcolinesterasa, (B) comparaciones en red entre familias, (C) anticuerpos anti-amiloide, (D) moléculas emergentes, y (E) fármacos para síntomas neuropsiquiátricos. No se aplicaron herramientas formales de evaluación de la calidad (AMSTAR 2, RoB 2). En su lugar, la solidez de la evidencia se valoró de forma narrativa, considerando la jerarquía del diseño, el tamaño muestral, la duración del seguimiento, el momento del registro del ensayo, la coherencia entre los datos y las conclusiones, y la participación del patrocinador en el análisis.

Este estudio no requirió aprobación de un comité de ética ni consentimiento informado, ya que se basó exclusivamente en el análisis de literatura científica publicada y no involucró la participación de personas ni el uso de datos clínicos individuales.

Tabla N°1. Características de los estudios incluidos (n=35), agrupados por familia terapéutica.

Código	Estudio	Diseño (población)	Intervención	Hallazgo principal
A. Inhibidores de la acetilcolinesterasa				
E1	Gao et al., 2024[4]	RS y MA de ECA (16 ECA; EA leve a grave)	Donepezilo, galantamina, rivastigmina	DME en cognición: -0,33 (donepezilo), −0,48 (galantamina), -0,65 (rivastigmina; I^2 92 %). Beneficio funcional solo con donepezilo.
E2	Xing et al., 2025[10]	Evaluación rápida de tecnología sanitaria (39 informes)	Galantamina	Mejora cognitiva, funcional y global frente a placebo; sin superioridad demostrable frente a otros IChE.
E3	Ribas y Ferrer-Picón, 2026[11]	Revisión narrativa con búsqueda sistemática	Rivastigmina transdérmica	Eficacia similar a la vía oral con menos eventos gastrointestinales; bien tolerada hasta 13,3 mg/24 h.
E4	Zurek y Wierzbinski, 2026[3]	Revisión narrativa	Rivastigmina oral y transdérmica	Concentraciones plasmáticas más estables, mejor tolerancia y adherencia con la vía transdérmica.
Código	**Estudio**	**Diseño (población)**	**Intervención**	**Hallazgo principal**
E5	Lecerf et al., 2026[5]	Cuasiexperimento y emulación de ensayo (cohorte nacional, Francia)	Suspensión de IChE	Mayor declive en MMSE al suspender: 0,97 puntos al año y 1,81 a los cuatro años; sin diferencia en mortalidad.
B. Comparaciones en red entre familias				
E6	Liu et al., 2025[8]	MA en red (23 ECA; n = 16.010)	Sintomáticos y modificadores	Aducanumab con mayor SUCRA en ADAS-Cog (DM -5,97) y MMSE (DM 3,55); donanemab, el último en ADAS-Cog y CDR-SB; ningún fármaco superó al placebo en síntomas neuropsiquiátricos; 30,4 % de los ECA con alto riesgo de sesgo.
E7	Su et al., 2025[12]	MA en red (59 ECA)	Inmunoterapias y sintomáticos	Donanemab y lecanemab, los mejores en CDR-SB (P-score 0,88 y 0,77) y ADCS-ADL.
E8	Deng y Li, 2024[13]	MA en red de ECA de 1 año o más (17 ECA; n = 7.214)	IChE, memantina, EGb, atorvastatina, vitamina B	Placebo superior a rivastigmina 12 mg (DM -3,33); EGb 120 mg, el más eficaz en cognición; placebo, el de menor daño.
C. Anticuerpos anti-amiloide				
E9	Wang et al., 2025[14]	RS y MA (5 estudios; n = 4.824)	Lecanemab (4), donanemab (1)	CDR-SB −0,49 (IC 95 % −0,67 a −0,30); ADAS-Cog14 −1,06; ARIA-E RR 8,78; ADCS-ADL no agregado.
E10	Qiao et al., 2023[15]	RS y MA (4 ECA; n = 3.108)	Lecanemab	CDR-SB: DMP −0,45 (IC 95 % −0,64 a −0,25); ADAS-Cog: −1,11; ARIA-E OR 8,95; 3 de 4 ECA financiados por el fabricante.
E11	Chowdhury y Chowdhury, 2023[16]	RS (3 ECA; n = 2.729)	Lecanemab	Cambios significativos en CDR-SB, ADCOMS, ADAS-Cog14 y ADCS-MCI-ADL.
E12	van Dyck et al., 2025[17]	Extensión abierta de ECA (36 meses)	Lecanemab	Beneficio sostenido a 36 meses; se mantiene la separación entre inicio temprano y tardío.
E13	Chen et al., 2025[18]	Cohorte prospectiva multicéntrica (n = 68; China)	Lecanemab	Mejora de ADAS-Cog14 a los 2,5 y 7 meses; respuesta limitada en EA moderada a grave; ARIA en el 17,65 %.
E14	Rashad et al., 2023[19]	RS (4 estudios; n = 396)	Donanemab	Fase 2: enlentecimiento del 32 % solo en el compuesto iADRS; CDR-SB, ADAS-Cog13, ADCS-iADL y MMSE sin diferencias significativas; ARIA-E 26,7 %.
E15	Khartabil y Awaness, 2025[20]	Revisión narrativa de ensayos	Donanemab	TRAILBLAZER-ALZ 2: enlentecimiento del 35 % en iADRS y del 36 % en CDR-SB; sin declive en CDR-SB al año: 47 % frente a 29 %.
E16	Jessen et al., 2026[21]	Análisis post hoc de ECA y extensión (población	Donanemab	CDR-SB −0,7 a las 76 semanas; riesgo de progresión 40,3 % menor; ARIA-E en el 19,5 %
E19	Elamin et al., 2025[23]	Revisión de alcance	Anticuerpos anti-amiloide	Reducción de amiloide en 10 ensayos; mejora cognitiva o funcional en solo 4.
E20	Mostafa et al., 2025[24]	RS (14 ECA)	Siete anticuerpos anti-amiloide	Predominio de resultados clínicos no significativos; discordancia entre desenlaces primarios y secundarios.
E21	Shahid et al., 2023[25]	RS (ECA y una cohorte)	Anticuerpos anti-amiloide y ARA-II	Anticuerpos más eficaces; ARA-II más seguros.
E22	Lim et al., 2025[6]	Revisión narrativa	Aducanumab, lecanemab, donanemab	Mayor beneficio en hombres con aducanumab y lecanemab, y en mujeres con donanemab; sin diferencias por sexo en ARIA.
E23	Shim et al., 2026[7]	RS y MA (16 estudios; n = 5.633)	Lecanemab, donanemab	Mayor enlentecimiento en no portadores de ApoE4 y en población blanca; en portadores, ARIA-E con RR 2.19 v ARIA-H con RR 3.45.
D. Moléculas emergentes				
E24	Pascual-Lucas et al., 2025[26]	ECA fase 2 (n = 124; DCL o EA muy leve)	ABvac40 (vacuna anti-Aβ40)	Seguridad comparable a placebo, sin ARIA-E; respuesta inmune sostenida.
E25	Cai et al., 2025[27]	MA en red (6 ECA; n = 2.193)	Anticuerpos anti-tau	Semorinemab mejor clasificado en MMSE y ADAS-Cog; placebo, primero en CDR-SB y ADCS-ADL; intervalos de confianza amplios.
E26	Gorin et al., 2026[1]	ECA (n = 135; demencia leve a moderada; Rusia)	Latrepirdina DMB-I añadida a memantina	Con 60 mg/día, ADAS-Cog −3,36 frente a placebo (IC 95 % −6,35 a −0,37); 30 mg/día y MMSE-2 sin diferencias; registro retrospectivo.
E27	Wunderlich et al., 2023[28]	ECA fase 2 (n = 610; 12 semanas)	BI 425809 (inhibidor de GlyT1)	Sin relación dosis-respuesta en ADAS-Cog11 ni beneficio en ADCS-ADL; prueba de concepto no establecida.
E28	Greeley et al., 2025[29]	ECA fase 2 (n = 210)	AR1001 (inhibidor de PDE5)	Sin diferencias en ADAS-Cog13 ni en ADCS-CGIC; mejora de biomarcadores plasmáticos.
E29	Erichsen et al., 2025[30]	ECA fase 2A/B factorial (4 semanas)	Insulina intranasal y empagliflozina	La insulina intranasal aumentó el mPACC5; la empagliflozina redujo la tau en el LCR.
E. Fármacos para síntomas neuropsiquiátricos				
E30	Fernandes et al., 2025[31]	RS y MA (4 ECA; n = 1.710)	Brexpiprazol	Con 2 mg, CMAI DM −5,62; EAET OR 1,55; sin desenlace cognitivo.
E31	Zhong y Cummings, 2025[32]	Revisión crítica	Brexpiprazol	Eficacia en CMAI con 2 y 3 mg/día; advertencia de recuadro negro por mortalidad.
E32	Stroud et al., 2025[33]	Análisis post hoc (n = 621)	Brexpiprazol	Reducción de la agitación en 12 de 13 subgrupos, incluidos usuarios de IChE o memantina.
E33	Tariot et al., 2026[34]	Análisis post hoc (n = 607)	Brexpiprazol	Mejora de la agitación con y sin psicosis; MMSE usado solo como criterio de inclusión; síntomas extrapiramidales 6,9 % frente a 1,8 %.
E34	Nakamura et al., 2025[35]	Estudio abierto fase 3 (n = 164; Japón)	Brexpiprazol	EAET en el 90,2 %; eficacia sobre la agitación mantenida.
E35	Albertyn et al., 2025[3]	ECA de factibilidad (n = 29)	Nabiximoles	Factible y seguro; eficacia no evaluada.

RS: revisión sistemática; MA: metaanálisis; ECA: ensayo clínico aleatorizado; DME: diferencia de medias estandarizada; DM: diferencia de medias; DMP: diferencia de medias ponderada; DMCI: diferencia mínima clínicamente importante; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; SUCRA: superficie bajo la curva de clasificación acumulada; EGb: extracto de Ginkgo biloba; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; DCL: deterioro cognitivo leve; LCR: líquido cefalorraquídeo; CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; UE: Unión Europea.

Resultados

Los 35 estudios incluidos se publicaron entre 2023 y 2026: cinco en 2023, dos en 2024, diecinueve en 2025 y nueve en 2026. Los artículos se componen de 15 revisiones sistemáticas con metaanálisis convencional, revisión paraguas o umbrellas, 6 revisiones narrativas, 6 ECA, 6 análisis post hoc de ensayos, y 2 estudios observacionales. Por familia terapéutica, los anticuerpos anti-amiloide concentran la mayor producción (15 estudios), seguidos de las moléculas emergentes y los fármacos para síntomas neuropsiquiátricos (6 cada uno), los IChE[5] y las comparaciones en red entre familias[3]. Ningún estudio evaluó memantina como intervención principal, su desempeño solo aparece en las comparaciones en red y como tratamiento de base. Las poblaciones estudiadas abarcan desde el deterioro cognitivo leve hasta la demencia grave, aunque los anticuerpos se concentran en la EA temprana.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: mejora sintomática limitada y sostenida

Los IChE mostraron un efecto favorable sobre la cognición frente a placebo, con diferencias de medias estandarizadas de -0,33 para donepezilo, -0,48 para galantamina y -0,65 para rivastigmina (E1). La heterogeneidad fue baja a moderada para donepezilo (I^2 38 %) y galantamina (I^2 29 %), pero muy alta para rivastigmina (I^2 92 %). Solo donepezilo mostró beneficio funcional significativo (DME 0,24), mientras que galantamina se asoció a más eventos adversos (OR 2,34). La evaluación específica de galantamina confirmó mejoras cognitivas, funcionales y globales frente a placebo, sin poder establecer superioridad frente a otros

IChE (E2). En cuanto a la forma de administración, la rivastigmina transdérmica conservó la eficacia de la vía oral, redujo los eventos gastrointestinales y favoreció la adherencia (E3, E4).

En práctica clínica real, la suspensión de los IChE tras su desfinanciamiento en Francia se asoció a un declive cognitivo mayor que su continuación. La diferencia en el MMSE fue de 0,97 puntos al primer año y de 1,81 puntos a los cuatro años, sin diferencias en mortalidad (RR 1,10) (E5). Es el único estudio del corpus que aporta un horizonte de seguimiento de varios años con un contrafactual explícito.

Jerarquías divergentes

Los tres metaanálisis en red produjeron ordenamientos no concordantes. En el primero, que incluyó 23 ECA y 16.010 participantes, aducanumab encabezó las mejoras en ADAS-Cog (DM -5,97; IC 95 % -10,33 a -1,61), MMSE (DM 3,55) y ADCS-ADL (DM 4,99), mientras que donanemab ocupó el último lugar en ADAS-Cog y CDR-SB (E6). En síntomas neuropsiquiátricos, ningún fármaco difirió significativamente del placebo; memantina fue la mejor clasificada, pero sin diferencia significativa. El 30,4 % de los ECA de esta red presentó alto riesgo de sesgo, y las estimaciones fueron mayoritariamente indirectas (E6). En el segundo, con 59 ECA, donanemab y lecanemab se ubicaron como los más eficaces en CDR-SB y en actividades de la vida diaria (E7). El tercero, restringido a ECA de un año o más, encontró que el placebo superó a rivastigmina 12 mg y a atorvastatina 80 mg en cognición, que el extracto de Ginkgo biloba (EGb) 120 mg fue la intervención más eficaz y que el placebo fue la opción con menor daño (E8).

Anticuerpos anti-amiloide

Las síntesis de lecanemab y donanemab coincidieron en un efecto estadísticamente significativo sobre las escalas cognitivas y compuestas. La diferencia frente a placebo en CDR-SB fue de -0,45 (IC 95 % -0,64 a -0,25) en el metaanálisis de lecanemab (E10) y de -0,49 (IC 95 % -0,67 a -0,30) en el que agrupó lecanemab y donanemab (E9). En ADAS-Cog, la diferencia fue cercana a -1 punto (E9, E10). La revisión umbrella estimó un efecto medio en CDR-SB de -0,485 y lo contrastó con una DMCI de 1,5 a 2,12 puntos en la EA temprana y de 3 a 4 puntos en ADAS-Cog14 (E18). Expresado en términos relativos, donanemab enlenteció el declive en un 35 % en iADRS y en un 36 % en CDR-SB; al año, el 47 % de los tratados no había empeorado en CDR-SB, frente al 29 % con placebo (E15). En la población elegible en la Unión Europea, el CDR-SB se redujo en 0,7 puntos a las 76 semanas y el riesgo de progresar al siguiente estadio, en un 40,3 % (E16, E17). En el ensayo de fase 2 de donanemab, solo el desenlace compuesto iADRS alcanzó significancia (32 % de enlentecimiento), mientras que CDR-SB, ADAS-Cog13, ADCS-iADL y MMSE no difirieron del placebo (E14).

Respecto de la duración, el beneficio de lecanemab se mantuvo hasta los 36 meses en la extensión abierta, con persistencia de la separación entre inicio temprano y tardío; el subgrupo con baja carga patológica se mantuvo estable o mejoró (E12). Con donanemab, el beneficio aumentó hasta las 154 semanas en no portadores y heterocigotos de ApoE4 (E16). En práctica real, lecanemab se asoció a una mejora de ADAS-Cog14 a los 7 meses, con respuesta limitada en los casos moderados a graves (E13).

El costo de seguridad fue consistente en todo el corpus. El riesgo de ARIA-E fue cerca de nueve veces mayor que con placebo (RR 8,78 y OR 8,95) (E9, E10), y las OR agregadas oscilaron entre 8,32 y 12,26 para ARIA-E y entre 2 y 5,77 para ARIA-H (E18). En los homocigotos de Apo (E4), la incidencia alcanzó el 40% para ARIA-E y el 46% para ARIA-H. Se describieron, además, muertes asociadas a hemorragia intracraneal en la extensión de lecanemab, en algunos casos con anticoagulación o trombólisis concomitante, y muertes relacionadas con ARIA con donanemab (E18). Incluso excluyendo a los homocigotos de Apo (E4), la incidencia de ARIA-E con donanemab fue del 20,8%, frente al 1,6% con placebo, y la de reacciones a la infusión, del 8,2% (E17). El genotipo modificó tanto la eficacia como el riesgo: el mayor enlentecimiento se observó en no portadores de Apo (E4) y en población blanca, mientras que los portadores tuvieron un riesgo de ARIA-E 2,19 veces mayor y de ARIA-H 3,45 veces mayor (E23). También se describieron diferencias por sexo en la respuesta, escasamente reportadas en los ensayos (E22). Las revisiones más amplias constataron que la reducción de amiloide fue frecuente (10 ensayos), pero la mejora cognitiva o funcional, escasa (4 ensayos), y que predominaron los resultados clínicos no significativos cuando se considera el conjunto de anticuerpos desarrollados (E19, E20). Frente a los antagonistas del

receptor de angiotensina II (ARA-II), los anticuerpos fueron más eficaces, pero menos seguros (E21).

Moléculas emergentes: predominio de resultados exploratorios

De las seis intervenciones emergentes, solo la latrepirdina mostró una mejora significativa en ADAS-Cog frente a placebo, de -3,36 puntos con 60 mg/día a las 26 semanas, en pacientes que recibían memantina de base. La dosis de 30 mg/día y las escalas MMSE-2 y de calidad de vida no mostraron diferencias; el ensayo se realizó en un solo país, sin confirmación biológica del diagnóstico, y se registró de forma retrospectiva (E26). El inhibidor de GlyT1 BI 425809 no mostró relación dosis-respuesta ni beneficio funcional en 610 pacientes tratados durante 12 semanas (E27). AR1001 no difirió del placebo en los desenlaces primarios, aunque mejoró biomarcadores plasmáticos (pTau-181, pTau-217 y GFAP) (E28). En los anticuerpos anti-tau, semorinemab se clasificó mejor en MMSE y ADAS-Cog, pero el placebo ocupó el primer lugar en CDR-SB y ADCS-ADL, con intervalos de confianza amplios (E25). La vacuna ABvac40 fue segura e inmunogénica, sin ARIA-E, sin un efecto cognitivo demostrado (E24). La insulina intranasal mejoró una medida cognitiva compuesta en un ensayo de solo 4 semanas (E29).

Fármacos para síntomas neuropsiquiátricos: la cognición como desenlace ausente

Brexpiprazol 2 mg redujo la agitación medida con CMAI (DM -5,62) a costa de más EAET (OR 1,55), sin diferencias significativas en eventos graves ni en mortalidad (E30). Su eficacia se mantuvo en distintos subgrupos, incluidos los pacientes con psicosis concomitante o que recibían IChE o memantina, y en un seguimiento abierto de 14 semanas (E32-E34). En los pacientes con psicosis, los síntomas extrapiramidales fueron más frecuentes con brexpiprazol que con placebo (6,9 % frente a 1,8%) (E33). Su aprobación conlleva una advertencia por aumento de la mortalidad propia de los antipsicóticos en demencia (E31). Los nabiximoles resultaron factibles y seguros en un ensayo piloto (E35). Ninguno de los seis estudios evaluó desenlaces cognitivos; en el análisis de pacientes con psicosis, el MMSE se utilizó solo como criterio de inclusión (E33).

Síntesis por familia y tipología del impacto cognitivo

La Tabla N°2 integra las dimensiones de eficacia, seguridad y aplicabilidad por familia terapéutica. La Tabla N°3 clasifica los estudios según el tipo de impacto cognitivo reportado: el enlentecimiento del declive es la categoría más poblada, sostenida casi exclusivamente por los anticuerpos anti-amiloide, mientras que la mejora sintomática queda asociada a los IChE.

Tabla N°2. Desempeño clínico frente al deterioro cognitivo por familia terapéutica.

Familia (estudios)	Diana terapéutica	Naturaleza del efecto cognitivo	Magnitud reportada	Seguridad	Población de aplicación
IChE (E1–E5)	Aumento de acetilcolina sináptica	Mejora sintomática modesta, sostenida en práctica real	DME −0,33 a −0,65; MMSE +0,97 (1 año) a +1,81 (4 años) al mantener el tratamiento	Eventos gastrointestinales (galantamina OR 2,34); menor con parche; sin exceso de mortalidad	EA leve a grave, sin restricción genotípica
Comparaciones en red (E6–E8)	Varias	Jerarquías dependientes de la red, la escala y el horizonte	SUCRA divergentes; placebo superior a rivastigmina a 1 año o más	Placebo con menor daño a largo plazo	Heterogénea
Anti-amiloide (E9–E23)	Eliminación de placas de β-amiloide	Enlentecimiento del declive, sin mejora sobre la línea basal	CDR-SB −0,45 a −0,7 (DMCI 1,5–2,12); 35–36 % de enlentecimiento relativo; riesgo de progresión 40,3 % menor	ARIA-E OR 8,32–12,26; 40 % en homocigotos de ApoE4; muertes por hemorragia; reacciones a la infusión	EA temprana; condicionada por ApoE4, comorbilidad y anticoagulación
Emergentes (E24–E29)	Aβ40, tau, GlyT1, PDE5, metabolismo	Predominantemente nulo o exploratorio; disociación entre biomarcadores y clínica	Una molécula positiva (latrepirdina, como terapia añadida); dos ensayos negativos	Comparable a placebo	DCL a demencia leve a moderada
Neuropsiquiátricos (E30–E35)	Serotonina-dopamina; sistema cannabinoide	No evaluado	CMAI DM −5,62 (agitación)	EAET OR 1,55; síntomas extrapiramidales; advertencia por mortalidad	Demencia con agitación, incluida la grave

IChE: inhibidores de la acetilcolinesterasa; DME: diferencia de medias estandarizada; ARIA: anomalías de imagen relacionadas con amiloide; EAET: eventos adversos emergentes del tratamiento; CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; GlyT1: transportador de glicina tipo 1; PDE5: fosfodiesterasa 5.

Tabla N°3. Tipología del impacto de cada estudio sobre el deterioro cognitivo.

Tipo de impacto	Estudios	Rasgo distintivo
Mejora sintomática	E1, E2, E3, E4, E5, E26, E29	Diferencia favorable sobre la línea basal o el placebo; en E5, beneficio sostenido a cuatro años
Enlentecimiento del declive	E6, E7, E9, E10, E11, E12, E13*, E15, E16, E17, E18, E21, E22, E23	Menor pendiente de deterioro frente al control; magnitud absoluta inferior a la DMCI
Disociación entre biomarcadores y clínica	E14, E19, E20, E24, E28	Reducción de amiloide, respuesta inmune o mejora de biomarcadores sin beneficio clínico consistente
Ausencia de efecto clínico consistente	E8, E25, E27	Efecto nulo, mixto o no sostenido a largo plazo
Desenlace cognitivo no evaluado	E30, E31, E32, E33, E34, E35	Objetivo terapéutico centrado en la agitación

*E13 reporta una mejora sobre la línea basal, pero sin grupo control y con seguimiento de 7 meses. DMCI: diferencia mínima clínicamente importante.

Discusión

El hallazgo central de nuestro estudio es que los tratamientos farmacológicos de la EA no actúan sobre el deterioro cognitivo de la misma manera, por lo que su desempeño no es comparable en una única escala de eficacia. Los IChE elevan transitoriamente el rendimiento cognitivo al compensar el déficit colinérgico[4], los anticuerpos anti-amiloide no lo elevan,

sino que reducen la velocidad con que se pierde[8,9]. Gestionar el síntoma significa, en el primer caso, aliviarlo y ganar tiempo antes de que progrese. Ambas lógicas poseen valor clínico, pero responden a preguntas distintas y requieren diseños, escalas y horizontes temporales diferentes para ser evaluadas.

Esta diferencia explica la inestabilidad de las jerarquías obtenidas en los metaanálisis. Que aducanumab encabece la clasificación en uno de ellos, con donanemab en el último lugar[8], mientras donanemab y lecanemab lo hacen en otro[12], y que el placebo supere a rivastigmina en un tercero restringido a seguimientos de un año o más[13], no revela necesariamente contradicciones farmacológicas. Refleja el efecto de la composición de cada red, de las escalas privilegiadas y de la duración del seguimiento. El primero de estos análisis reconoce que sus estimaciones fueron mayoritariamente indirectas, que casi un tercio de los ensayos tenía alto riesgo de sesgo y que no se graduó la certeza de la evidencia[8]. Las probabilidades de clasificación (SUCRA, P-scores) ordenan intervenciones, pero no informan sobre la magnitud absoluta del beneficio ni sobre la certeza de la evidencia, y pueden favorecer a fármacos con pocos ensayos y ampliar la incertidumbre o el sesgo de los resultados que proponen. Para la práctica clínica, estas jerarquías deben leerse como hipótesis comparativas y no como recomendaciones orientadas a la práctica clínica.

El metaanálisis de Gao et al. confirmó un efecto de pequeño a moderado de los tres IChE sobre la cognición[4]. Este estudio buscó en una sola base bibliográfica (PubMed), complementada con un registro de ensayos, y declaró como criterio de inclusión una duración mínima de 52 semanas, aunque la mayoría de los ensayos analizados duró entre 12 y 24 semanas. Además, la heterogeneidad para rivastigmina fue muy alta (I^2 92 %) y no hubo datos suficientes para evaluar su perfil funcional ni su seguridad4. La recomendación preferente de donepezilo se apoya más en la consistencia de su efecto funcional y en la ausencia de eventos adversos que en una superioridad cognitiva demostrada. La evaluación específica de galantamina refuerza la idea de que tampoco permitió establecer superioridad entre los IChE[10].

La evidencia de vida real modifica la interpretación del beneficio a largo plazo. La suspensión de los IChE en Francia se asoció a una diferencia en el MMSE que se duplicó entre el primer y el cuarto año, sin efecto sobre la mortalidad[5]. Este hallazgo contrasta con el metaanálisis en red que sitúa al placebo por sobre rivastigmina a un año o más[13]. Ambos resultados pueden entenderse si se considera que los ECA de larga duración son escasos, que su abandono es elevado y que el contrafactual de la práctica real, retirar un fármaco que el paciente ya recibe, no equivale a compararlo con placebo desde el inicio. Para la gestión del deterioro cognitivo, el dato relevante es que un efecto anual pequeño puede acumularse en una diferencia clínicamente perceptible, lo que cuestiona las decisiones basadas exclusivamente en ensayos de 6 meses. Este estudio es retrospectivo y cuasiexperimenta[15].

La formulación también forma parte del desempeño clínico. El parche de rivastigmina conserva la eficacia oral, reduce los eventos gastrointestinales y mejora la adherencia[3,11]. En una enfermedad en que la discontinuación por intolerancia es frecuente, mejorar la tolerabilidad es una forma indirecta pero práctica de sostener el beneficio cognitivo.

Los anticuerpos anti-amiloide muestran un efecto reproducible sobre el declive cognitivo en la EA temprana[14,16]. El debate se ubica en su magnitud. Las diferencias absolutas en CDR-SB, entre -0,45 y -0,7 puntos, no alcanzan la mitad del umbral de 1,5 a 2,12 puntos descrito como diferencia mínima clínicamente importante para la EA temprana, y lo mismo ocurre en ADAS-Cog[14], donde la diferencia cercana a -1 punto queda lejos del umbral de 3 a 4 puntos[9]. Los propios autores de uno de los metaanálisis califican de cuestionable el significado del cambio en CDR-SB15. En cambio, las cifras relativas (35% a 36% de enlentecimiento, o 40,3% menos riesgo de progresión) transmiten una impresión de beneficio considerablemente mayor[20,22]. Ambas expresiones son correctas pero no son equivalentes para el paciente: la primera describe cuánto cambia su funcionamiento y la segunda, cuánto se reduce la pendiente respecto de un grupo que también declina.

Un metaanálisis concluye que lecanemab y donanemab mejoran la memoria, la función cognitiva y la capacidad para las actividades de la vida diaria, aunque no agregó ningún desenlace funcional y presenta inconsistencias internas en sus tablas[14]. Otro estudio reporta mejoras en un contexto sin grupo control[18], cuando la evidencia controlada describe un ralentizamiento del deterioro. A ello se suma la dependencia de desenlaces compuestos: en el ensayo de

fase 2 de donanemab, solo el iADRS alcanzó significancia, mientras que ninguna de las escalas individuales se diferenció del placebo[19]. Confundir mejora con ralentizar, o generalizar desde un compuesto, sobrestima lo que el paciente puede esperar y distorsiona la decisión médica, que la propia literatura considera indispensable[9].

La evidencia a largo plazo sugiere que el beneficio se acumula, con separación sostenida entre inicio temprano y tardío hasta los 36 meses para lecanemab[17] y hasta las 154 semanas para donanemab[21]. Ambas fuentes presentan limitaciones relevantes: la extensión de lecanemab es abierta y carece de grupo placebo después de los 18 meses, y el análisis de donanemab recurre a un control externo ponderado por propensión. A ello se suma que varios análisis de poblaciones reguladas son post hoc[20,22] y que buena parte de los ensayos pivotales fue financiada por los fabricantes, lo que los propios metaanalistas señalan como riesgo de reporte selectivo[15].

En estas terapias, la seguridad deja de ser un dato accesorio y pasa a determinar quién puede ser tratado. El riesgo de ARIA-E es cerca de nueve veces mayor que con placebo[14,15], alcanza el 40 % en los homocigotos de ApoE4 y se ha asociado a muertes por hemorragia intracraneal, en particular con anticoagulación concomitante[9]. Este riesgo se concentra en los portadores de ApoE4[7] y no desaparece al excluir a los homocigotos, como ocurre en las poblaciones autorizadas en Europa y el Reino Unido[21,22]. El mismo genotipo que eleva el riesgo reduce el beneficio[7], y la respuesta parece variar también según el sexo[6] y el estadio, con escasa respuesta en la EA moderada a grave[18]. Así, la gestión del deterioro cognitivo con anticuerpos se convierte en una gestión de la elegibilidad y del riesgo: el beneficio, modesto, se concentra en una ventana estrecha de la enfermedad y en un subgrupo genéticamente definido. Los esquemas de titulación que reducen el riesgo de ARIA-E[20] y la comparación con los ARA-II, más seguros, aunque menos eficaces[25], muestran que el equilibrio entre eficacia y riesgo sigue abierto.

Por último, las revisiones más amplias recuerdan que la reducción de amiloide ha sido mucho más frecuente que la mejora clínica[23] y que, considerada la historia completa de los anticuerpos, predominan los resultados clínicos negativos[24]. Esta disociación entre biomarcadores y clínica sugiere que la eliminación de placas es necesaria, pero insuficiente para modificar el curso cognitivo de forma sustantiva, y respalda la necesidad de enfoques que incorporen la naturaleza multifactorial de la enfermedad[24].

El patrón de disociación se repite en las moléculas emergentes. AR1001 mejoró biomarcadores plasmáticos sin efecto clínico[29], y la vacuna ABvac40 demostró inmunogenicidad y seguridad, pero aún no un beneficio cognitivo[26]. En los anticuerpos anti-tau, la conclusión favorable de sus autores contrasta con que el placebo ocupara el primer lugar en CDR-SB y en actividades de la vida diaria, y con intervalos de confianza tan amplios que impiden afirmar un efecto[27]. Los resultados positivos provienen de ensayos pequeños, breves o con limitaciones metodológicas expresas de los autores. La latrepirdina mostró beneficio solo con la dosis alta y como terapia añadida a memantina, en una única población nacional, sin confirmación biológica del diagnóstico y con un registro retrospectivo1, la insulina intranasal se evaluó durante solo 4 semanas[30]. El ensayo negativo de BI 425809 en 610 pacientes, financiado por su fabricante, recuerda que la plausibilidad mecanística no garantiza un efecto clínico[28].

Brexpiprazol es el primer fármaco aprobado para la agitación asociada a la demencia por EA y muestra eficacia con un perfil de tolerabilidad aceptable31,32. Sin embargo, ninguno de los estudios de esta familia evaluó la cognición como desenlace, incluso en los análisis más recientes, el MMSE se utilizó solo para definir la elegibilidad34. Esta ausencia no debe leerse como un efecto neutro demostrado, sino como una brecha de conocimiento. Se trata de pacientes que con frecuencia reciben IChE o memantina de forma concomitante[33], en quienes los antipsicóticos conllevan una advertencia por mortalidad[32] y en quienes aparecen efectos como los síntomas extrapiramidales[34], cuyo impacto sobre el funcionamiento cognitivo se desconoce. Los análisis disponibles son mayoritariamente post hoc y fueron diseñados y redactados con participación de los patrocinadores[34]. Lo mismo ocurre para los nabiximoles, cuya evaluación se encuentra en fase de factibilidad[2]. Se requieren ensayos que incorporen medidas cognitivas como desenlaces secundarios obligatorios, con seguimientos más prolongados y análisis de la interacción con el tratamiento sintomático de base, para saber si controlar la agitación tiene algún costo, o algún beneficio, sobre el deterioro cognitivo.

Esta revisión se restringió a 35 estudios de acceso abierto publicados entre 2023 y 2026 en dos bases de datos, lo que puede excluir evidencia relevante publicada bajo suscripción o con anterioridad. En particular, la memantina no fue evaluada como intervención principal en ningún estudio incluido, su desempeño solo pudo inferirse de forma indirecta a partir de las comparaciones en red y de su uso como tratamiento de base, por lo que las conclusiones sobre este fármaco son limitadas. No se aplicaron herramientas formales de evaluación de la calidad metodológica, como AMSTAR 2 para revisiones o RoB 2 para ensayos, y la valoración de la solidez de la evidencia fue narrativa. Varias fuentes son revisiones que reanalizan los mismos ensayos, lo que puede generar una redundancia que amplifica algunos resultados. Una proporción relevante de la evidencia sobre anticuerpos y brexpiprazol proviene de análisis post hoc con participación de los patrocinadores. Finalmente, la heterogeneidad de las escalas impide comparaciones cuantitativas directas entre familias.

Para la práctica clínica, los resultados sugieren tres criterios. El primero es mantener a los IChE como base del manejo sintomático en todos los estadios, considerando la formulación transdérmica cuando la tolerancia limite la adherencia. El segundo es reservar los anticuerpos anti-amiloide para pacientes en estadio temprano, seleccionados por genotipo, anticoagulación y comorbilidad, con una comunicación explícita de su beneficio absoluto frente a los umbrales clínicamente importantes y de su riesgo. El tercero es vigilar la cognición en los pacientes tratados por agitación mientras no exista evidencia específica. Para la investigación, se requieren ensayos controlados de larga duración, comparaciones directas y estudios de combinación entre sintomáticos y modificadores, reporte sistemático de efectos absolutos frente a la DMCI, mayor diversidad poblacional, desenlaces reportados por pacientes y cuidadores[23], ensayos actualizados de memantina y la inclusión de medidas cognitivas en los ensayos de fármacos para síntomas neuropsiquiátricos.

Conclusión

Los tratamientos farmacológicos disponibles para la EA gestionan el deterioro cognitivo mediante lógicas distintas. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa ofrecen una mejora sintomática limitada, aplicable en todos los estadios y con un beneficio que, según la evidencia de práctica real, se sostiene y acumula en el tiempo. Los anticuerpos anti-amiloide ralentizan el declive en la EA temprana, con un efecto estadísticamente significativo, pero inferior a los umbrales de relevancia clínica, un riesgo de ARIA considerable y una aplicabilidad restringida por el estadio y el genotipo. Las moléculas emergentes no ofrecen todavía alternativas probadas, y los fármacos para la agitación carecen de evaluación de su impacto cognitivo, una brecha que debe abordarse en estudios futuros.

En consecuencia, el desempeño clínico de un fármaco frente al deterioro cognitivo no puede resumirse en su significancia estadística ni en su posición en una clasificación comparativa. Debe valorarse integrando el tipo de efecto, su magnitud frente a umbrales clínicamente importantes, su persistencia, su carga de seguridad y la proporción de pacientes que pueden beneficiarse. Se recomienda que la investigación futura reporte efectos absolutos frente a dichos umbrales, incorpore la cognición en los ensayos de síntomas neuropsiquiátricos y que la decisión terapéutica se construya de manera compartida con pacientes y cuidadores.

Referencia Bibliográficas

1. Gorin BI, Pozdnyakov SO, Potapova KA, Tukhovskaya EA, Gorchakov DS. Efficacy and safety of DMB-I (latrepirdine) therapy in mild to moderate dementia in Alzheimer's disease: results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial in three parallel groups. Scientific Reports [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026];16(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-026-49538-4

2. Albertyn CP, Guu TW, Chu PTA, Creese B, Young A, Velayudhan L, et al. Sativex (nabiximols) for the treatment of Agitation & Aggression in Alzheimer's dementia in UK nursing homes: a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. Age and Ageing [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];54(6). Disponible en: https://doi.org/10.1093/ageing/afaf149

3. Zurek M, Wierzbinski P. Treatment of dementia syndromes using modern transdermal delivery systems. Psychiatria i Psychologia Kliniczna-Journal of Psychiatry and Clinical Psychology [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026];26(1). Disponible en: https://doi.org/10.15557/PiPK.2026.0010

4. Gao YQ, Liu YL, Li YF. Safety and efficacy of acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Advances in Clinical and Experimental Medicine [Internet]. 2024 [citado el 15 de octubre de 2026];33(11). Disponible en: https://doi.org/10.17219/acem/176051

5. Lecerf S, Guinebretiere O, Bentegeac R, Gauthier V, Aymes E, Mekkaoui C, et al. Long-term effect of discontinuing anticholinesterase treatment on cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease in France: a quasi-experiment and target trial emulation study. Lancet Regional Health-Europe [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026];62. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2026.101607

6. Lim S, Lee HW, Yoon S, Han JW, Chung JY, Yoon S. Sex differences in efficacy/safety of anti-amyloid-beta monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. Translational and Clinical Pharmacology [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];33(4). Disponible en: https://doi.org/10.12793/tcp.2025.33.e19

7. Shim GH, Lau ECY, Huynh ALH, Lu CY, Tan ECK. Influence of patient characteristics on efficacy and safety of anti-amyloid monoclonal antibodies in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Ageing Research Reviews [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026];114. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102981

8. Liu SY, Zhao M, Liu Y, Yang X, Yan HY, Xu HC, et al. Comparative efficacy and safety of symptomatic therapy and disease-modifying therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Neuroscience [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];19. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1656906

9. Kalampokini S, Keramidiotis I, Frontistis A, Zuchi F, Michmizos D, Papaliagkas V, et al. Anti-Amyloid Antibodies in the Treatment of Alzheimer's Disease: An Umbrella Review. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026];15(17). Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm15176782

10. Xing BK, Yang JR, Hua H, Jiang R. Rapid health technology assessment of galantamine for the treatment of Alzheimer's disease A review. Medicine [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];104(23). Disponible en: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000042744

11. Ribas GG, Ferrer-Picón E. Tolerability of rivastigmine transdermal patch in patients with Alzheimer's disease: a narrative review. Expert Opinion on Drug Safety [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026];25(4). Disponible en: https://doi.org/10.1080/14740338.2025.2576520

12. Su CH, Chang YT, Tseng HS, Kuo CY, Chen JH, Chiena PY, et al. Comparisons of efficacy and safety of immunotherapies for Alzheimer's disease treatment: A network meta-analysis of randomised controlled trials. Clinical Medicine [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];25(4). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clinme.2025.100336

13. Deng XY, Li DS. Effect of long-term pharmacological treatments on Alzheimer disease: A systematic review and network meta-analysis. Medicine [Internet]. 2024 [citado el 15 de octubre de 2026];103(38). Disponible en: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000039753

14. Wang HY, Pan JY, Zhang MM, Tan ZD. Re-evaluation of the efficacy and safety of anti-Aβ monoclonal antibodies (lecanemab/donanemab) in the treatment of early Alzheimer's disease. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];16. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1599048

15. Qiao Y, Chi YW, Zhang QY, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Frontiers in Aging Neuroscience [Internet]. 2023 [citado el 15 de octubre de 2026];15. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1169499

16. Chowdhury S, Chowdhury NS. Novel anti-amyloid-beta (Aβ) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. International Journal of Immunopathology and Pharmacology [Internet]. 2023 [citado el 15 de octubre de 2026];37. Disponible en: https://doi.org/10.1177/03946320231209839

17. Van Dyck CH, Sperling R, Johnson K, Dhadda S, Kanekiyo M, Li DV, et al. Long-term safety and efficacy of lecanemab in early Alzheimer's disease: Results from the clarity AD open-label extension study. Alzheimers & Dementia [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];21(12). Disponible en: https://doi.org/10.1002/alz.70905

18. Chen SH, Ou RW, Wei QQ, Li CY, Song W, Zhao B, et al. Lecanemab treatment for Alzheimer's Disease of varying severities and associated plasma biomarkers monitoring: A multi-center real-world study in China. Alzheimers & Dementia [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];21(10). Disponible en: https://doi.org/10.1002/alz.70750

19. Rashad A, Rasool A, Shaheryar M, Sarfraz A, Sarfraz Z, Robles-Velasco K, et al. Donanemab for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. Healthcare [Internet]. 2023 [citado el 15 de octubre de 2026];11(1). Disponible en: https://doi.org/10.3390/healthcare11010032

20. Khartabil N, Awaness A. Targeting Amyloid Pathology in Early Alzheimer's: The Promise of Donanemab-Azbt. Pharmacy [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];13(1). Disponible en: https://doi.org/10.3390/pharmacy13010023

21. Jessen F, Dell'Agnello G, Zimmer JA, Sapin C, Dichter S, Doty E, et al. Efficacy and safety of donanemab in the European eligible population: TRAILBLAZER-ALZ 2 post-hoc analyses. JPAD-Journal of Prevention of Alzheimers Disease [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026];13(8). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2026.100605

22. Brookfield N, Hauck PM, Doty EG, Zimmer JA, Yang F, Chen YF, et al. Donanemab for early symptomatic AD in the UK-indicated population: safety and efficacy in those who are non-carriers or heterozygous for APOE ε4. Neurodegenerative Disease Management [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026]. Disponible en: https://doi.org/10.1080/17582024.2026.2723524

23. Elamin SA, Al Shibli AN, Shaito A, Al-Maadhadi MJMB, Zolezzi M, Pedersen S. Anti-amyloid monoclonal antibody therapies in Alzheimer's disease - a scoping review. Neuroscience [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];589. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.10.011

24. Mostafa A, Tiu S, Khan F, Baig NA. The Efficacy of Anti-amyloid Monoclonal Antibodies in Early Alzheimer's Dementia: A Systematic Review. Annals of Indian Academy of Neurology [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];28(3). Disponible en: https://doi.org/10.4103/aian.aian_547_24

25. Shahid K, Tamene Y, Mody SP, Sadiq KO, Shivakumar YM, Burra E, et al. Comparative Study of Safety and Efficacy of Angiotensin-Receptor Blockers and Anti Amyloid-β Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Cureus Journal of Medical Science [Internet]. 2023 [citado el 15 de octubre de 2026];15(8). Disponible en: https://doi.org/10.7759/cureus.43984

26. Pascual-Lucas M, Lacosta AM, Montañés M, Canudas J, Loscos J, Monleón I, et al. Safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of ABvac40 active immunotherapy against Aβ40 in patients with mild cognitive impairment or very mild Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Alzheimers & Dementia [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];21(10). Disponible en: https://doi.org/10.1002/alz.70776

27. Cai WT, Zhang H, Wu Y, Yao Y, Zhang JP. Comparative the efficacy and safety of Gosuranemab, Semorinemab, Tilavonemab, and Zagotenemab in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in Aging Neuroscience [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];16. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1465871

28. Wunderlich G, Blahova Z, Garcia M, Jessen F. Efficacy and safety of the novel GlyT1 inhibitor BI 425809 in Alzheimer's dementia: a randomized controlled trial. Alzheimers Research & Therapy [Internet]. 2023 [citado el 15 de octubre de 2026];15(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13195-023-01163-3

29. Greeley D, Nash M, Herskowitz B, Kim F, Rock J, Prins N, et al. A phase 2 randomized, placebo-controlled study on the efficacy and safety of AR1001, a phosphodiesterase-5 inhibitor, in patients with mild-to-moderate Alzheimer's

disease. JPAD-Journal of Prevention of Alzheimers Disease [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];12(9). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100337

30. Erichsen JM, Register TC, Sutphen C, Ma D, Gaussoin SA, Rudolph M, et al. A phase 2A/B randomized trial of metabolic modulators intranasal insulin and empagliflozin for MCI and early AD. Alzheimers & Dementia [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];21(10). Disponible en: https://doi.org/10.1002/alz.70704

31. Fernandes JVA, Ramos JVD, Vilar LAD, Holanda MMD. Brexpiprazole for agitation in alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Indian Journal of Psychiatry [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];67(9). Disponible en: https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry_197_25

32. Zhong K, Cummings J. A critical review of brexpiprazole oral tablets as the first drug approved to treat agitation symptoms associated with dementia due to Alzheimer's disease. Expert Review of Neurotherapeutics [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];25(1). Disponible en: https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2407836

33.

34.Stroud J, Cummings JL, Chumki SR, Such P, Wang DV, Palma AM, et al. Brexpiprazole for agitation in clinically relevant patient subgroups: a post hoc analysis of efficacy and safety in patients with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease. Current Medical Research and Opinion [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];41(8). Disponible en: https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2552278

35. Tariot PN, Chumki SR, Wang D, Such P, Palma AM, Zhang Z, et al. Brexpiprazole for Agitation in Patients with Alzheimer's Dementia with and without Co-Occurring Psychosis: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Trials. Neuropsychiatric Disease and Treatment [Internet]. 2026 [citado el 15 de octubre de 2026];22. Disponible en: https://doi.org/10.2147/NDT.S586701

36. Nakamura Y, Adachi J, Hirota N, Iba K, Shimizu K, Nakai M, et al. Long-term safety and tolerability of brexpiprazole for Japanese patients with agitation in Alzheimer's disease dementia: A multicenter, open-label study. Journal of Alzheimers Disease Reports [Internet]. 2025 [citado el 15 de octubre de 2026];9. Disponible en: https://doi.org/10.1177/25424823251334054