

# Razones científicas, políticas y económicas para un cambio de paradigma en el Alzheimer

{ EL EXPERTO }



Ramón Cacabelos

El autor es catedrático de Medicina Genómica

**HAY REVUELO MEDIÁTICO TRAS LA APROBACIÓN EXPRES DEL ANTICUERPO ADUCANUMAB** (Aduhelm®) por la US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Resulta extraño al laico que una noticia saludable se convierta en una noticia tóxica, añadiendo confusión y desánimo en quien sufre enfermedad y desconsuelo. Este ruido innecesario surge de intereses enfrentados entre lobbies científicos, élites políticas, asociaciones de familiares y el sesgo de los evaluadores de la propia FDA.

La respuesta es fácil: ni pasta ni interés. Por lo tanto, si la FDA aprueba un nuevo fármaco, después de 20 años de sequía, sea mejor o peor, el producto se merece una modesta bienvenida y un riguroso análisis de sus propiedades e inconvenientes; y, sin embargo, la reacción extemporánea de los grupos de influencia ensucia la noticia; unos basándose en argumentos de tinte científico; otros, defendiendo posiciones bastardas; muchos, descontentos; y, otros tantos, confundidos.

**NO ES DE RECIBO QUE, EN 20 AÑOS,** la autoridad reguladora no haya aprobado un solo medicamento de los 400 fármacos que se han testado en más de 1.000 ensayos clínicos en todo el mundo, mientras prolifera la basura y vulgaridad farmacéutica para otras muchas patologías menores. Parece inaudito que de las 20.000 moléculas postuladas ninguna tenga un efecto positivo mínimo que merezca la atención de la industria y la misericordia de las agencias reguladoras, en dos décadas.

Cierto es que estamos ante, probablemente, la enfermedad más compleja que aflige a la especie humana; una enfermedad que afecta a 50 millones de personas y está entre los cinco primeros problemas de salud mundial, con los accidentes cardiovasculares, el cáncer, el ictus y el uso inadecuado de fármacos.

**CIERTO ES QUE EL MUNDO CIENTÍFICO NO SE PONE DE ACUERDO** sobre sus causas y cada gallo intenta defender su corral. Cierto es que los vaivenes políticos fluctuantes un día ponen la vejez y la demencia en el altar de las prioridades y al día siguiente las arrojan al contenedor del ostracismo, porque suponen mucho gasto y pocos votos; por momentos ignorando que un 30% de la población pertenece a ese club, del que un 10% es discapacitado.

Cierto es que llevamos un año donde solo existe COVID y todo lo demás pasó al trastero de lo irrelevante o secundario. Pero el problema está ahí, con esos 50 millones de almas que no saben quiénes son, de dónde vienen y a dónde van, costando entre 20.000 y 40.000€ cada una, asumiendo un 80% del gasto que generan. Ahí están las familias, desestructurándose, mermando su patrimo-

nio, marginándose de la sociedad que las aísla y, a veces, creándose sus propios conflictos que acaban en litigios testamentarios por abuso de los listillos o negligencia de los incautos.

**EL CASI SIGLO Y CUARTO DE VIDA DE ESTA ENFERMEDAD,** reconocida por Alois Alzheimer en 1906, a pesar de su complejidad, es un gran fracaso para la ciencia y la sociedad. El ciudadano común se pregunta cómo es posible que en un año haya nueve vacunas para la COVID, que infecta a 175 millones y mata a cuatro millones de almas, y en los últimos 50 años solo hayan salido cinco medicamentos para el Alzheimer (Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina, Memantina), de dudoso efecto y sin coste-beneficio razonable.

La respuesta es fácil: ni pasta ni interés. Por lo tanto, si la FDA aprueba un nuevo fármaco, después de 20 años de sequía, sea mejor o peor, el producto se merece una modesta bienvenida y un riguroso análisis de sus propiedades e inconvenientes; y, sin embargo, la reacción extemporánea de los grupos de influencia ensucia la noticia; unos basándose en argumentos de tinte científico; otros, defendiendo posiciones bastardas; muchos, descontentos; y, otros tantos, confundidos.

**UN GRAFITI EN FRANCÉS DURANTE LA REVUELTA ESTUDIANTIL DE 1968 LUCÍA LA FRASE:** “La verdad no puede ser borrada”; y **Máximo Gorky** decía en *The Lower Depths* que “las mentiras son la religión de los esclavos y de los jefes; y la verdad es el dios de los hombres libres”. Unos 20 años después de **Charles Darwin** publicar *On the Origin of Species* el 24 de noviembre de 1859, **Thomas Henry Huxley** escribía en *The Coming of Age of The Origin of Species*: “Las verdades sostenidas por la irracionalidad pueden ser más dañinas que los errores sazonados de razón”.

Cuando no se entiende bien una cosa, aventureros y oportunistas se lanzan a la carrera de la especulación; y de ahí surgen las medias verdades que tanto intoxican. El aristócrata francés, **François de La Rochefoucauld**, decía en sus *Máximas*: “La verdad no hace tanto bien en el mundo como daño hacen sus imitaciones”. La verdad también tiene su tiempo; la sociedad no siempre está preparada para oír y digerir la verdad; ya lo decía **Thomas Fuller**: “Toda verdad no debe ser contada en todo momento”.

**DEL ALZHEIMER SE HAN DICHO CASI TANTAS TONTERÍAS EN UN SIGLO COMO DE LA COVID EN UN AÑO.** De todo lo dicho (bien o mal investigado), las teorías dominantes sostienen que el Alzheimer es una amiloidopatía y una tauopatía, con depósitos de beta-amiloide en las placas seniles sembradas por el cerebro, y alteraciones de la proteína Tau, que dan lugar a los ovillos neurofibrilares



**Estamos ante la enfermedad más compleja que aflige a la especie humana; una enfermedad que afecta a 50 millones de personas**

**Tras un proceso de dos o tres décadas de neurodegeneración progresiva aparecen los síntomas de la enfermedad, caracterizados por la pérdida de memoria, las alteraciones de la conducta y el declive funcional irreversible**

que representan el daño citoarquitectónico de las neuronas. En cambio, hoy sabemos que los depósitos de beta-amiloide y el daño tauopático no son la causa sino la consecuencia de la muerte neuronal prematura programada genéticamente.

Múltiples alteraciones en el genoma humano hacen que las neuronas empiecen a morir cuando el cerebro deja de madurar, alrededor de los 30-35 años de vida, y tras un proceso de 2-3 décadas de neurodegeneración progresiva aparecen los síntomas de la enfermedad, caracterizados por la pérdida de memoria, las alteraciones de la conducta y el declive funcional irreversible. Esto supone que, si empezamos a tratar el Alzheimer cuando aparecen los síntomas, ningún tratamiento será eficaz, porque no hay medicamento capaz de resucitar a las neuronas muertas.

A finales de la década de 1990 planteamos el uso de vacunas para frenar la progresión de la enfermedad; se desarrollaron más de 80 vacunas en el mundo para limpiar los depósitos de proteína beta-amiloide; unas resultaron tóxicas y se eliminaron; otras siguieron adelante y se es-

trellaron en el muro de la FDA.

El Aducanumab es un anticuerpo para limpiar el beta-amiloide; es un producto imperfecto, que solo será útil en menos del 10% de los casos; pero es un pequeño paso adelante. Hay que inyectarlo durante meses antes de que la enfermedad dé síntomas; y los años dirán si sirve para algo o no; la intención es buena y tiene su lógica, incluso para los que asumen que el beta-amiloide no es un agente etiogénico. Lo que es obvio es que se acumula de forma masiva en los cerebros Alzheimer y que la limpieza de estos depósitos, si el precio de la toxicidad no es muy alto, podría merecer la pena.

Como diría **Esquilo**, el tiempo nos lo dirá; y su sombra, en palabras de **Nathaniel Hawthorn**, dará y quitará razones; o, como sostenía **Séneca**, curará lo que la razón no puede.

**OTRO ASUNTO DIFERENTE ES LA POLÍTICA DE COSTES** para manejar una enfermedad que no diferencia sexo, raza, clase social o religión. Con un precio de más de 40.000€/año, el Aducanumab multiplica por dos el coste medio por paciente y año. Es difícil que los servicios públicos asuman ese gasto; y muy pocas personas se pueden permitir el lujo de dilapidar de 80.000 a 100.000€/año en tratar una enfermedad cuyo futuro es el olvido.

**AUNQUE COMO METÁFORA LUZCA, EL ECLESIASTÉS (1:9)** se equivocó al afirmar que no hay nada nuevo bajo el sol. Muchas cosas estaban ahí desde siempre y no percibimos su existencia; otras se van manifestando en paralelo con nuestro género de vida; y unas pocas empezamos a ser capaces de crearlas por nosotros mismos. Hoy la ciencia y la tecnología, bien combinadas, nos permiten jugar a ser dios creando cosas inexistentes. Ahí están la clonación de se-

res vivos, el silenciamiento genético, o la edición génica por CRISPR/Cas9; o las naves espaciales, los submarinos, la cibernética.

Se pueden hacer muchas diabluras y multitud de juegos de laboratorio, unos con resultados previsibles; otros, de consecuencias inimaginables. Los árbitros del progreso científico deben ser la razón, la lógica, la ética, la moral y la necesidad desprovista de hipocresía.

En el caso concreto del Alzheimer, nuestro reto es identificar a la población a riesgo, protegerla desde edades tempranas de la vida y desarrollar medicamentos etiotrópicos, dirigidos a abolir la causa primaria de la enfermedad. Para lograrlo no debe asustarnos el reto ni deslumbrarnos la novedad. Ante lo nuevo, unos se espantan y otros se postran rendidos.

Decía **Lord Byron** en su *Don Juan* que “las novedades agradan menos de lo que impresionan”; y ya **Homero** comentaba en la *Odisea* que “siempre es la última canción la que más aplaude el público”. Nuestro refinado **Baltasar Gracián** lo expresaba de otro modo: “Se piensa más en una nueva mediocridad que en una acostumbrada excelencia”; lo cual puede aplicarse a muchas cosas en la vida, incluía la ciencia y la política.

**HAY PODEROSAS RAZONES** de carácter científico, sociosanitario, político y socioeconómico para cambiar el paradigma de fracaso con el que se ha manejado el Alzheimer hasta ahora; y sería digno que los que han permanecido escondidos bajo la alfombra, donde se oculta el polvo residual, aterrizados por la COVID, no estén demasiado el cuello ahora ni den pábulo a sus lenguas, acostumbradas a emitir opiniones escasas de conocimiento ante la novedad.

Estos son de los que **Eurípides** decía en *Electra*: “A menudo, una cara noble esconde formas sucias”. Los comprometidos debieran saber huir de la hipocresía y hacer un uso austero de la verdad.

**DE LA HIPOCRESÍA,** decía **La Rochefoucauld**, que es el homenaje que el vicio rinde a la virtud; y su paisano **Jean-Baptiste Poquelin (Molière)** depuraba la idea diciendo que “la hipocresía es un vicio de moda, y todos los vicios de moda pasan por virtudes”. Jugar con la verdad es más complicado, porque en ciencia ninguna verdad es absoluta; de hecho, la ciencia es el principal destructor de los dogmas del pasado.

Toda verdad actual debe ir decorosamente cubierta con un manto de cautela y un peinado de humildad. “La verdad a menudo sufre más por el calor de sus defensores que por los argumentos de sus oponentes”, apuntaba **William Penn** en *Some Fruits of Solitude*. Para no adulterarla ni devaluarla, quizá lo mejor sea seguir el consejo de **Mark Twain** en *Following the Equator*: “La verdad es la cosa más valiosa que tenemos y debemos economizarla”.