



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES  
EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ANALÍ SALOMÉ RAMÓN ASTUDILLO**

**DIRECTOR: DR. ROBERTO JAIR LÓPEZ TREJO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES  
EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ANALÍ SALOMÉ RAMÓN ASTUDILLO**

**DIRECTOR: DR. ROBERTO JAIR LÓPEZ TREJO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Anali Salomé Ramón Astudillo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1900817626. Declaro ser el autor de la obra: **“Tratamiento con anticuerpos monoclonales en demencia tipo Alzheimer”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 09 de Julio del 2024.

F: .....

**Anali Salomé Ramón Astudillo**

**C.I. 1900817626**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Tratamiento con anticuerpos monoclonales en demencia tipo Alzheimer**" realizado por **Analí Salomé Ramón Astudillo** con documento de identidad **No. 1900817626**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 09 de Julio del 2024.

F: .....

**Dr. Roberto Jair López Trejo**

**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

Es para mí una gran satisfacción poder dedicar esta tesis a todos mis seres queridos que me han acompañado durante todos estos años para cumplir mi meta y ser partícipes de cada uno de mis logros.

A mis padres por su sacrificio, amor y confianza, me brindaron los recursos necesarios para poder cumplir cada uno de mis objetivos a lo largo de mi formación como persona y estudiante. A mi padre Edgar que me deja una gran enseñanza de vida al ocupar sus fines de semana en preparar los alimentos necesarios para enviarme y facilitar con ello mis días como estudiante foránea. A mi madre Flor que estuvo siempre conmigo por medio de sus llamadas, para escucharme en mis momentos más difíciles de vida universitaria y brindarme un amor tan puro.

A mis abuelitos por cumplir el papel de padres conmigo, por cuidarme siempre en los momentos que mis padres cumplían labores de trabajo. A mi papi Humberto que me acompaña desde el cielo le dedico especialmente esta tesis por ser el mejor abuelito que pude haber anhelado, por ser mi primer pacientito y por sus piropos y halagos que incentivaron en mí a conseguir este sueño que juntos quisimos. A mi mami Maura que ha sido mi fiel confidente en este proceso de superación, por medio de su amor y oraciones ha guiado parte de este camino.

A mis hermanas Yomara y Paula, por su comprensión en los malos momentos, por acompañarme, apoyarme en mis pasatiempos y por demostrar ser buen ejemplo de persona, les dedico esto por ser las niñas de mis ojos.

A mi querido Esposo Eddison, por formar parte de cada paso que he dado en este camino, por ser mi mejor amigo, confidente y compañero de vida, por darme a Eivy mi mascota que ha sido mi compañera día a día y complemento de mi corazón.

Finalmente, a mis mejores amigas Kathya por su gran corazón que transmite paz y amor, Nahomi por sus ocurrencias para hacerme reír siempre y Laura por su energía que siempre transmite, por todo eso y más les dedico esta tesis por alegrar mis días tristes y apoyarme en cada decisión que he tomado.

## **AGRADECIMIENTO**

Quisiera expresar mi profunda gratitud a Dios, mis padres y a la Universidad por su inquebrantable apoyo y guía durante todo este proceso de investigación y redacción de esta tesis.

En primer lugar, agradezco a Dios por darme la fortaleza y la sabiduría para completar este proyecto académico. Su amor y dirección han sido fundamentales en cada paso de este camino.

A mis queridos padres, les estoy enormemente agradecido por su constante aliento, sacrificio y apoyo incondicional. Gracias por creer en mí y por ser mi inspiración. Este logro es también suyo.

A la Universidad Católica de Cuenca, agradezco sinceramente por proporcionarme los recursos, el conocimiento y el entorno propicio para desarrollarme como estudiante e investigador. A los profesores y personal administrativo, gracias por su orientación y asistencia a lo largo de mi trayectoria académica.

Este camino no ha sido nada sencillo, pero gracias a sus aportes, amor, apoyo y compañía han impulsado a cumplir este sueño. les agradezco inmensamente por todo y hago presente mi gran amor hacia ustedes.

## RESUMEN

**Introducción y objetivo:** la enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo de demencia crónica y progresiva que causa alteraciones patológicas neurodegenerativas. Comprende un reto para la salud pública mundial por la incapacidad permanente que genera la enfermedad y por los altos costos que comprende su atención. La OMS menciona que alrededor de 50 millones de personas mundialmente padecen demencia de lo cual más del 70% de los casos tienen EA. Existen distintos tipos de EA por lo que su diferenciación se basará en el tiempo de aparición y clínica presentada. Hasta el momento no existe cura para la enfermedad, no obstante, se han implementado nuevas terapias inmunológicas a base del uso de anticuerpos monoclonales que pretenden mejorar la sintomatología y a su vez disminuir la acumulación de placas de proteína beta-amiloide que causan la enfermedad como el aducanuman, lecanemab y bapineuzumab. El objetivo de esta revisión es analizar el uso de anticuerpos monoclonales como tratamiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer. **Conclusión:** el tratamiento farmacológico de la EA ha demostrado disminuir agregados amiloides cerebrales y estructuras insolubles de A $\beta$ , pero sin evidencia de mejoría clínica que caracteriza la enfermedad.

**Palabras clave:** *Anticuerpos Monoclonales, Enfermedad de Alzheimer, Péptidos Beta-amiloides.*

## ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Alzheimer's disease (AD) is a type of chronic and progressive dementia that causes neurodegenerative pathological alterations. It poses a challenge to global public health due to the permanent disability it generates and the high costs involved in its care. The WHO mentions that around 50 million people worldwide have dementia, of which more than 70% of cases are AD. There are different types of Alzheimer's disease, so its differentiation will be based on the time of onset and the clinical presentation. So far, there is no cure for the disease; however, new immunotherapies based on the use of monoclonal antibodies have been implemented to improve symptoms and reduce the accumulation of beta-amyloid protein plaques that cause the disease, such as aducanumab, lecanemab, and bapineuzumab. This review aims to analyze the use of monoclonal antibodies as a treatment in patients with Alzheimer's disease. **Conclusion:** The pharmacological treatment of AD has been shown to decrease brain amyloid aggregates and insoluble  $\beta$ A structures, but without evidence of clinical improvement that characterizes the disease.

**Keywords:** *Monoclonal Antibodies, Alzheimer's Disease, Beta-Amyloid Peptides.*

## ÍNDICE

<i>Resumen</i> .....	7
<i>Abstract</i> .....	8
<i>Introducción</i> .....	10
<i>Metodología</i> .....	11
<i>Desarrollo del trabajo</i> .....	12
Hipótesis neuropatológica .....	12
Tipos de Alzheimer .....	13
Diagnóstico.....	14
Tratamiento .....	15
Aducanumab: .....	16
Lecanemab: .....	17
Bapineuzumab:.....	19
<i>Conclusiones</i> .....	20
<i>Bibliografía</i> .....	21
<i>Anexos</i> .....	24

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una alteración patológica neurodegenerativa crónica y progresiva considerada como el tipo más frecuente de demencia en la población geriátrica (1). Representa un reto para la salud y economía mundial debido a que afecta a todos los países en especial aquellos en vías de desarrollo (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) alrededor de 50 millones de personas mundialmente padecen demencia de lo cual más del 70% de los casos presentan EA (3). Por otro lado, en América Latina alrededor del 39,4% de la población geriátrica mayores a 65 años presenta la enfermedad, predominante en el sexo femenino con un porcentaje aproximado del 19,5% en relación a los hombres (4). En Brasil durante el año 2009-2019 el número de muertes superó el 49%, así convirtiéndose en la séptima causa de decesos en el país (5). En el estudio FARYPDEA de Espinosa del Pozo P. y cols. realizado en el 2012 en la provincia de Pichincha, Ecuador, expone la presencia de demencia en un 36% en sujetos mayores a 65 años. Sin embargo, no se clasificó por subtipo de demencia. (6).

Los tratamientos farmacológicos establecidos actualmente han demostrado eficacia en disminuir la gravedad de los síntomas, a pesar de que estos no curan ni detienen la enfermedad. En los últimos años, se han llevado a cabo diversos estudios que emplean el uso de proteínas artificiales que actúan en el sistema inmunitario como anticuerpos denominados “anticuerpos monoclonales”. Esta nueva terapia pretende mejorar la EA al ser diseñada para reducir o evitar la acumulación de placas B-amiloide que intenta evitar la progresión de la enfermedad (7).

A medida que aumenta exponencialmente la población adulta mayor, y, por ende, la incidencia de la EA, existe gran interés por la ciencia de entender correctamente la enfermedad y diseñar terapias farmacológicas que enlentezcan o detengan el avance de la misma. Esta revisión tiene como objetivo analizar el uso de anticuerpos monoclonales como tratamiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

## MÉTODOLÓGÍA

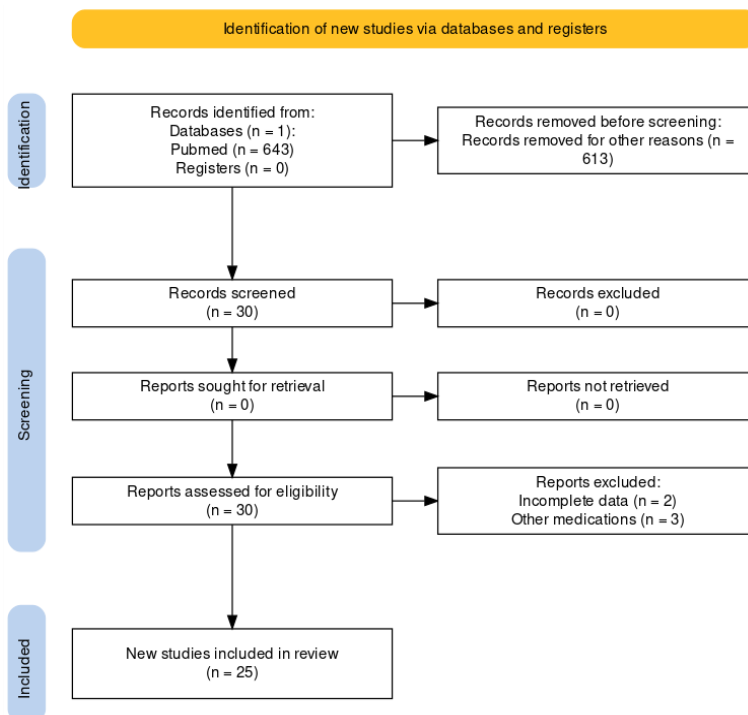
Se elaboró una búsqueda bibliográfica del 8 al 9 de abril del 2024 en la base de datos PUBMED, empleando las siguientes palabras clave: *Amyloid Beta-peptides*, *Alzheimer Disease*, *Anticuerpos Monoclonales*, *Antibodies*, *Monoclonal*, *Enfermedad de Alzheimer*, *Péptidos Beta-amiloideos*, las cuales fueron consultadas en la página WEB de descriptores en ciencia de la salud DECS/MESH. De igual manera, se empleó el operador booleano “AND” para construir el algoritmo de búsqueda ("*Alzheimer Disease*" and "*Amyloid beta-Peptides*" and "*Antibodies, Monoclonal*").

Se obtuvieron un total de 643 artículos, se aplicaron los criterios de inclusión:

- Artículos originales y/o revisiones sistemáticas.
- Ensayos clínicos de fase 1, 2 y 3.
- De enero de 2018 a diciembre de 2024.
- Idioma español e inglés.

Se obtuvieron 30 artículos, se analizaron la totalidad de artículos de forma completa y se eliminaron 5 artículos por diferentes causas: 2 (datos incompletos), 3 (fármacos que no incluye la revisión). Se incluyeron 25 artículos en esta revisión bibliográfica.

**Imagen 1.** Diagrama de flujo.



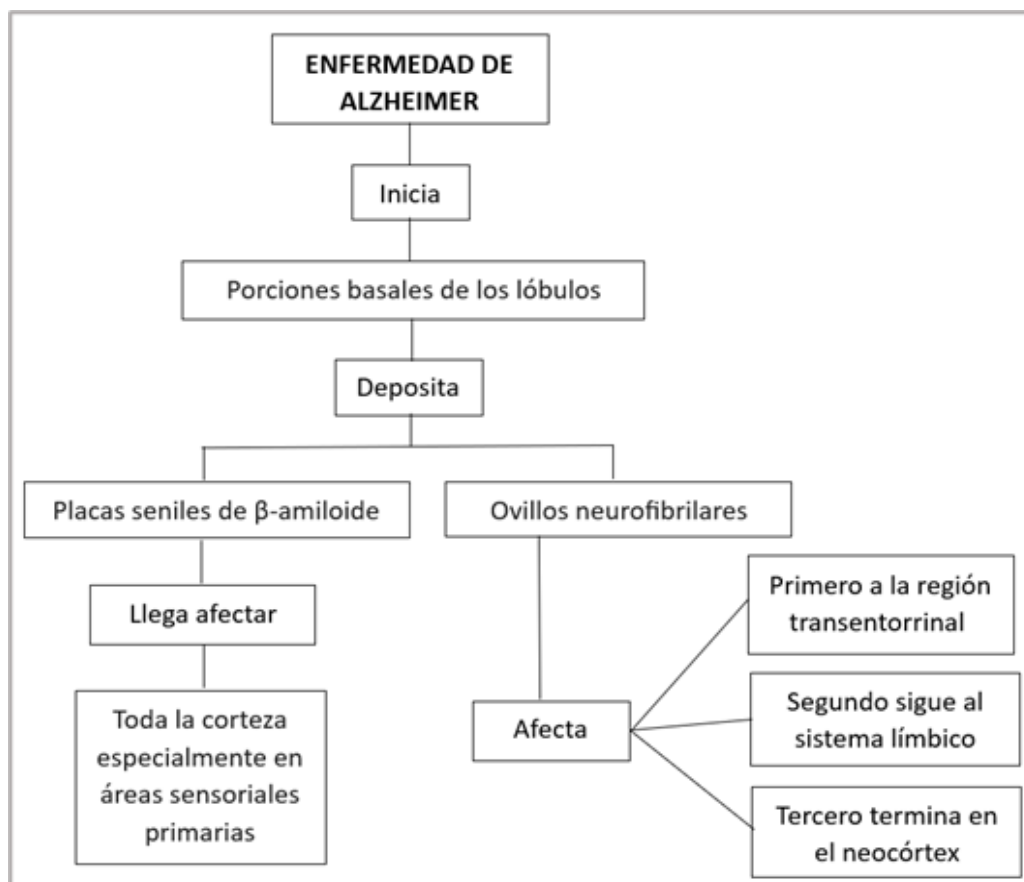
*Elaborado por: Analí Ramón*

## DESARROLLO DEL TRABAJO

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo de demencia descrita como una alteración patológica neurodegenerativa por acumulación de proteína Beta-Amiloide que afecta la cognición, particularmente la memoria de manera crónica (8). Implica la pérdida de conexiones sinápticas que afectan funciones subyacentes a la cognición, personalidad, comportamiento y capacidad motora. Confiere progresión que, a su vez, provoca la pérdida de la independencia total de la persona que lo padece (9).

### 1.1. Hipótesis neuropatológica

- 1) *Placas seniles de beta amiloide*: Pueden hallarse en el neocórtex, e hipocampo. La acumulación de péptido insolubles forma placas amiloides compuestas de 40-42 aminoácidos las cuales confieren neurotoxicidad al no ser eliminadas en la unión neuro-sináptica. Con el tiempo ejerce cambios tróficos en las células gliales como modificaciones en el soporte estructural, metabólico y trófico de neuronas. Estos depósitos de beta Amiloide (AB) desencadenan mediadores inflamatorios (citoquinas), que durante la etapa inicial se cree que conducen a una mayor acumulación de AB. La unión de este tipo de proteínas a sus receptores induce la formación de radicales libres que llegan a provocar daños en el sistema endosómico-lisosomal, por lo tanto, disfunción en la mitocondria y la membrana neuronal además de volver más vulnerable a las neuronas por el aminoácido excitatorio glutamato que produce anomalías especialmente en las áreas sensoriales primarias (10).
- 2) *Ovillos neurofibrilares*: Son haces de filamentos helicoidales organizados de manera anormal ubicados en el citoplasma de neuronas. La forma anormalmente hiperfosforilada de la proteína TAU se encuentra asociada y facilita el ensamblaje de microtúbulos que se encargan del mantenimiento estructural y del transporte. En la EA, estos microtúbulos presentan lesiones que conducen a una disfunción del sistema microtubular que provoca inestabilidad en el transporte axonal y degeneración celular en la región transentorrinal, sistema límbico y neocórtex (11).

**Imagen 2.** Neuropatología de la EA.

*Adaptación propia a base de la fuente: Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad? NEUROLOGÍA 2018;33:244–53 (10). y Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer? NEUROLOGÍA 2018;33:112–20 (11).*

*Elaborado por: Analí Ramón*

### 1.3. Tipos de Alzheimer

- *Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante.*

Se manifiesta en etapas tempranas de la vida con amnesia profunda, alucinaciones, delirios, anomalías de la marcha, afectación de los movimientos como parkinsonismo y afectación pseudobulbar. Es causada por mutaciones en APP PSEN1 o PSEN2 que provoca una sobreproducción de amiloide como la angiopatía cerebral, microhemorragia y micro-infartos lacunares. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante (12).

- *Enfermedad de Alzheimer típica.*

Se presenta a partir de la séptima década de vida de manera esporádica. Presenta afección de distintos lóbulos cerebrales. La sintomatología que presenta cada paciente, indica cual lóbulo estaría afectado. La neurodegeneración del lóbulo temporal en su área medial cursa con déficits

prominentes de memoria episódica temprana con alteración del sistema límbico, en el lóbulo parietal con acalculia y disfunción visoespacial, y en lóbulo frontal con alteración de los estados de ánimo, atención y concentración acompañado de déficit en los sistemas noradrenérgicos y colinérgicos (13).

- *Enfermedad de Alzheimer atípica o variante.*

En etapas iniciales de esta enfermedad, los sujetos cursan con fallas no amnésicas o menos graves en la memoria episódica. Suele acompañarse por déficits en el procesamiento visual y del lenguaje como también en funciones ejecutivas y conductuales. En etapas tardías de la enfermedad los síntomas amnésicos avanzan anormalmente, con una progresión de los síntomas mucho más rápida de lo normal. Este ritmo acelerado determina una baja esperanza de vida no mayor a los 3 años tras su diagnóstico (14).

#### **1.4. Diagnóstico**

La identificación de la EA es un verdadero reto diagnóstico. Se requiere de una adecuada anamnesis del problema cognitivo, enfocándose en pruebas de memoria (15).

Actualmente, el uso de biomarcadores séricos, de líquido cefalorraquídeo (LCR) o de imagen, son de utilidad para el diagnóstico en etapas tempranas, clínica atípica o posibilidad de neurodegeneración lobar frontotemporal. Según las guías del “Instituto Nacional de envejecimiento y la Asociación de Alzheimer” (NIA-AA) se puede diagnosticar la EA con el uso de biomarcadores. La clasificación A/T/N permite identificar y clasificar a los pacientes de acuerdo al biomarcador encontrado. Se utiliza “A” como referencia a la presencia de Beta Amiloide a nivel cerebral, el cual puede ser identificado por tomografía por emisión de positrones amiloide (PET-A), niveles séricos de  $A\beta$  42/40 y en LCR mediante la identificación de  $\beta$ -A 1-42,  $\beta$ A 1-40. “T” como análisis de proteína Tau, demostrable mediante PET-Tau y a nivel sérico y de LCR de P-tau (181,217). “N” de neurodegeneración mediante la identificación de atrofia del lóbulo temporal medial, anchura de la cisura parietooccipital y tamaño del hipocampo y/o PET-FDG. La medición de neurofilamento a nivel sérico y la identificación de Tau total y/o neurogranina en LCR (16,17).

Si existe la sospecha que el origen sea de causa familiar, se pueden realizar pruebas genéticas mediante el estudio de *PSEN1*, *PSEN2* y *APP* o la mutación *C9orf72* en el caso que sospeche de fenotipo amnésico amiloide negativo (18).

**Imagen 3.** Biomarcadores y clasificación A/T/N para Enfermedad de Alzheimer.

	<b>(A) Amiloide</b>	<b>(T) Tau</b>	<b>(N) Neurodegeneración</b>
<b>Patología</b>	$\beta$ A: monómeros, oligómeros, protofibrillas, placas	Tau: monómeros, oligómeros, neurofibrillas	Muerte neuronal, pérdida sináptica
<b>LCR</b>	$\beta$ A 1-42, $\beta$ A 1-40	P-tau (181,217)	Tau Total, neurogranina
<b>Séricos</b>	$\beta$ A 42/40	P-tau (181,217)	Neurofilamento
<b>Neuroimagen</b>	PET amiloide	PET Tau	RM (Atrofia), PET FDG

*Adaptación propia a base de: Scheltens, P., et. al. (2021). Alzheimer 's disease. The Lancet, 397(10284), 1577–1590 (13).*

*Elaborado por: Analí Ramón*

## 1.5. Tratamiento

### Inhibidores de la acetilcolinesterasa:

Actualmente son los más utilizados como terapia sintomática de la EA. Bloquean la enzima acetil colinesterasa evitando que esta descomponga la ACh, lo que permite el su aumento en la hendidura sináptica. Sin embargo, este grupo de medicamentos no detiene la progresión de la enfermedad, incluso se reportan efectos adversos (síntomas extrapiramidales) y tolerancia, para lo cual se requiere un incremento de dosis (19).

- *Donepezil*: Usado para tratar la EA leve a moderadamente. Actúa uniéndose a la ACh de manera reversible y evita la hidrólisis de la acetilcolina, por lo cual permite una mayor concentración de la misma. El uso de este medicamento durante cortos periodos de tiempo presenta beneficios para las funciones cognitivas, actividades de la vida diaria y el estado clínico en general. También se reporta mejoría en la plasticidad neuronal, reduce la producción de citocinas proinflamatorias y aporta de manera muy general un mejor flujo sanguíneo cerebral. Entre los efectos secundarios más comunes se reporta náusea, vómito, espasmos musculares, fatiga e insomnio (20).
- *Rivastigmina*: Su mecanismo de acción se basa en inhibir selectivamente a la proteína G1, se une a sitios aniónicos y esteéricos impidiendo conjuntamente el metabolismo de la ACh. Los efectos adversos reportados son: crisis convulsivas, pesadillas, reacciones de hipersensibilidad, urticaria y síndrome de Stevens-Johnson (21).

- *Galantamina*: Actúa disminuyendo la neuroinflamación causada por las endotoxinas características de la EA. Esto permite producir una mejoría cognitiva mejor pronunciada que otros fármacos sin presentar significativos efectos adversos gastrointestinales (22). Asiste de manera adecuada en el tratamiento específico de déficits en el aprendizaje espacial y la memoria (23).

#### Antagonistas de los receptores NMDA:

- *Memantina*: Realizan antagonismo de los receptores NMDA, controlando su activación mediante su unión a los canales de calcio. Sirve para tratar el deterioro clínico en EA de moderada a grave al evitar los efectos nocivos del exceso de glutamato. Es bien tolerada en la población geriátrica, sin embargo, produce reacciones secundarias como vértigo o cefalea que también suelen estar acompañadas de alucinaciones. Su uso es más rentable desde una perspectiva social al considerar la cognición y el estilo de vida relacionado con la salud, pero no cuando se analiza el funcionamiento de actividades de la vida diaria (9).

#### Anticuerpos monoclonales:

Actualmente existen dos agentes de este tipo aprobados por la FDA (Food and Drug Administration): aducanumab (Aduhelm; Biogen) y Lecanemab (Leqembi; Eisai Inc. y Biogen). Este último tras una aprobación acelerada debido a un estudio de fase II. Bapineuzumab (Eli Lilly) se encuentra pendiente para su aprobación.

Todos estos fármacos mantienen similitudes respecto a su mecanismo de acción, sin embargo, cada uno se distingue por ciertas características.

Desde el punto de vista general, todos reducen la placa de Beta Amiloide mediante la activación de la microglía, la cual fagocita el AB fibrilar y favoreciendo su degradación por medio del sistema endosómico/lisosomal; todo esto claramente visible en estudios PET. Aunque, si bien, son diferentes debido a que se dirigen al tipo y rango de especies amiloides a los cuales “atacan”, así como también en su tiempo de vida media y mecanismo de infusión (24).

### **1.6. ADUCANUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) que promueve la lisis de agregados amiloides cerebrales y estructuras insolubles de A $\beta$ . Fue aprobada de manera

acelerada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en junio del 2021 como tratamiento sintomático de la EA. Sin embargo, esta aprobación ha sido sujeto de debate público por la falta de consistencia entre la evidencia clínica y preclínica hasta el momento (25).

#### *Mecanismo de acción*

Aducanumab cruza la barrera hematoencefálica y permite la fijación selectiva a fibrillas  $\beta$  amiloide y oligómeros solubles. Esta fijación permite una reducción de las placas  $A\beta$  en el cerebro, así como en ciertos pacientes una disminución de Tau fosforilada del LCR y en NFT (26).

#### *Administración*

La administración se realiza en pacientes que cursen con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) o con EA confirmada en etapa leve. Se encuentra disponible para administración endovenosa en viales monodosis de: 170 mg/1,7 ml y 300 mg/3 ml. Se realiza el cálculo de 10 miligramos por kilogramo de peso (26).

Cada dosis administrada se administra durante una hora y se repite cada cuatro semanas con un mínimo de 21 días entre cada infusión (25).

Según ensayos clínicos la administración de entre 1 - 6 mg/kg/peso dosis-efecto por infusión cada 4 semanas permite disminuir niveles de concentración de placas amiloides, además de observarse ausencia casi por completo de placas  $A\beta$  en periodos de tiempo de 12 a 18 meses (27).

#### *Efectos Adversos*

Existen algunos casos reportados en los ensayos clínicos con reacciones adversas como edema vasogénico y anormalidades imagenológicas relacionadas a Amiloide (ARIAs), especialmente en pacientes portadores del alelo  $\epsilon 4$  de apolipoproteína E (28).

### **1.7. LECANEMAB**

Es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma 1 (IgG-1) que reduce y previene agregados amiloides. Fue aprobado de igual manera por la FDA en julio del 2023 para el tratamiento de pacientes con EA (29).

### *Mecanismo de acción*

Actúa uniéndose a oligómeros, protofibrillas beta-amiloide solubles que se consideran que causan mayor toxicidad a las neuronas en comparación de los monómeros y fibrillas insolubles. Las protofibrillas presentan un alto peso molecular que se une preferentemente a lecanemab, este a su vez, reconoce agregados amiloides y reduce sus niveles mejorando manifestaciones clínicas en la cognición (29).

### *Administración*

Su administración según el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) está aprobado en pacientes con patología amiloide confirmada y que presenten deterioro cognitivo leve y demencia leve a causa de la EA (24).

Se presenta en 500 mg/5 ml o 200 mg/ 2 ml y se administra por vía intravenosa cada dos semanas. La dosis se ajusta a 10 miligramos por kilogramo de acuerdo al peso. Cada dosis que se administra debe ser durante un periodo de una hora. Se recomienda observación al paciente durante tres horas post administración para supervisar reacciones adversas (24).

Un ensayo de fase 2B de pacientes con EA temprana, no mostró resultados significativos al cabo de 12 meses post administración. Sin embargo, a los 18 meses se demostró eliminación de amiloide dependientemente dosis de 10 mg/kg/peso por cada 2 semanas (30).

### *Efectos adversos*

Macrohemorragias: Esta complicación se ha visto asociada mayormente en pacientes con trastornos de la coagulación o que hayan recibido la terapia durante tratamientos con medicamentos trombolíticos, por lo tanto, se ha decidido contraindicado en este tipo de pacientes. Sin embargo, se recomienda permitir en pacientes que toman aspirina u otros agentes antiplaquetarios siempre y cuando cumplan con los criterios de la terapia (30).

ARIA (anormalidades imagenológicas relacionadas a Amiloide): Se pueden presentar tanto ARIA-E (por edema vasogénico), así como ARIA-H (por cambios hemorrágicos). Según el estudio CLARITY AD de fase 3, se presentó este efecto adverso en el 2,8% de pacientes de manera sintomática y 12,6% por diagnóstico radiológico. Estos datos se presentaron nuevamente en pacientes con genotipo APOE ε4 (31).

## **1.8. BAPINEUZUMAB**

Fue el primer fármaco anti-A humanizado que pretendía ser el agente inmunoterapéutico que mejore la cognición y actividades básicas de la vida en pacientes con EA (31).

### *Mecanismo de acción.*

Actúa suprimiendo la formación de placas A $\beta$  uniéndose específicamente a los aminoácidos del 1 al 5 del extremo N libre de la proteína beta-amiloide. Algunos estudios realizados en pacientes con EA de tipo leve a moderada demostraron que con su uso existió reducción de la p-tau en LCR (31).

### *Administración*

Se presentaba en 5 mg/10 mg/20 mg/40 mg/80 mg y se administraba por vía intravenosa de manera mensual en dosis bajas y dosis de: 0,15 mg/kg y 0,5 mg/kg cada trece semanas la cual evidenció como la mejor tolerada en los pacientes (32).

### *Efectos adversos*

Se evidenció una mayor incidencia de ARIA-E y macrohemorragias. El estudio de fase 1, aleatorizado a doble ciego de Lu M y Brashear H. demostró la presencia de trastornos gastrointestinales, musculoesqueléticos y del tejido conectivo en un 17% de los pacientes administrados con bapineuzumab. Además, mostraron más repercusiones a medida que avanzaba el tratamiento en comparación a los resultados favorables (32).

## CONCLUSIONES

La reciente investigación en el tratamiento farmacológico de la EA ha demostrado disminuir agregados amiloides cerebrales, así como estructuras insolubles de A $\beta$ . Sin embargo, los resultados no han sido favorables desde el punto de vista clínico ni cognitivo que caracteriza la enfermedad. Es importante destacar que los anticuerpos monoclonales para la EA han sido estudiados en pacientes con DCL y EA leve, lo que impulsa a los proveedores de salud a buscar la enfermedad desde estadios preclínicos y no permitir el avance de esta. Por otro lado, siguen siendo insuficientes los ensayos clínicos de estos fármacos, así mismo, el tiempo de administración de estos; por lo que se podría sospechar que a este grupo de pacientes a los que se les administró esta nueva terapia pueda presentar una detención en la progresión de la EA. Otro punto negativo, es el debate público ocasionado, especialmente por el hecho de ser aprobados por la FDA a pesar de que no presentan resultados positivos en la clínica del paciente. Finalmente, no podemos afirmar que esta terapia es hoy en día la mejor opción, pero sí permite una nueva discusión sobre la hipótesis de la etiología de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rostagno A. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *INT J MOL SCI* 2022;24:107.
2. Yang Z, Liu Z. The risk prediction of Alzheimer's disease based on the deep learning model of brain 18F-FDG positron emission tomography. *SAUDI J BIOL SCI* 2020;27:659–65.
3. Barragán D, García M, Parra A, Tejeiro J. Enfermedad de Alzheimer. *MEDICINE* 2019;12:4338–46.
4. Zurique C, Cadena M, Zurique M, Camacho P, Sánchez M, Hernández S, et al. Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática. *REV ESP GERIATR GERONTOL* 2019;54:346–55.
5. Paschalidis M, Konstantyner TCR de O, Simon SS, Martins CB. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. *EPIDEMIOL SERV SAUDE* 2023;32.
6. del Pozo PH, Espinosa PS, Garzon YR, Velez RM, Batallas EV, Basantes A. Factores de riesgo y prevalencia de la demencia y enfermedad de Alzheimer en Pichincha-Ecuador (Estudio FARYPDEA). *REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS* 2012;37:49–54.
7. Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological evidence and implications for public policy. *FRONT AGING NEUROSCI* 2017;9.
8. Rosselli M, Uribe IV, Ahne E, Shihadeh L. Culture, ethnicity, and level of education in Alzheimer's disease. *NEUROTHERAPEUTICS* 2022;19:26–54.
9. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *COCHRANE DATABASE SYST REV*. 2019;20;3(3).
10. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad? *NEUROLOGIA* 2018;33:244–53.
11. Rius S, Tormos AM, Pérez S, Taléns R. Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer? *NEUROLOGIA* 2018;33:112–20.
12. Gumus M, Multani N, Mack ML, Tartaglia MC, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Progression of neuropsychiatric symptoms in young-onset versus late-onset Alzheimer's disease. *GEROSCIENCE* 2021;43:213–23.
13. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *LANCET* 2021;397:1577–90.

14. Iacono LL, Sarotto L, Laura M. Atrofia cortical posterior: la “variante visual” de la enfermedad de Alzheimer. *OFTALMOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL* 2022;15.
15. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: recommendations of the International Working Group. *LANCET NEUROL* 2021;20:484–96.
16. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola N, Dong J, Cortés M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *ADV LAB MED* 2021;2:39–50.
17. Serrano A, Growdon JH. Is Alzheimer’s disease risk modifiable? *J ALZHEIMERS DIS* 2019;67:795–819.
18. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *ALZHEIMERS DEMENT* 2018;14:535–62.
19. M. Alonso, Villa MC, Fraguas AI, Fernández A, Barcia EM. Opciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *REVISTA ESPAÑOLA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS* 2021;2:23–31.
20. Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J ALZHEIMERS DIS* 2019;71:513–23.
21. Nguyen K, Hoffman H, Chakkampambil B, Grossberg GT. Evaluation of rivastigmine in Alzheimer’s disease. *NEURODEGENER DIS MANAG* 2021;11:35–48.
22. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer’s disease. *NEUROPHARMACOLOGY* 2021;190:108352.
23. Liu Y, Zhang Y, Zheng X, Fang T, Yang X, Luo X, et al. Galantamine improves cognition, hippocampal inflammation, and synaptic plasticity impairments induced by lipopolysaccharide in mice. *J NEUROINFLAMMATION* 2018;15.
24. Cummings J., Apostolova L., Rabinovici G., Atri A., Aisen P., Greenberg S., et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J PREV ALZHEIMERS DIS*. 2023;10(3):362-377.
25. Day GS, Scarmeas N, Dubinsky R, Coerver K, Mostacero A, West B, et al. Aducanumab use in symptomatic Alzheimer disease evidence in focus: A report of the AAN guidelines subcommittee. *NEUROLOGY* 2022;98:619–31.
26. Padda IS, Parmar M. Aducanumab. *STATPEARLS PUBLISHING*, 2024.

27. Petersen RC. Aducanumab: What about the patient? ANN NEUROL 2021;90:334–5.
28. Nisticó R, Borg JJ. Aducanumab for Alzheimer’s disease: A regulatory perspective. PHARMACOL RES 2021;171:105754.
29. Kurkinen, M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer’s disease. ADV CLIN EXP MED. 2023;32(9):943-947.
30. Van CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer’s disease. N ENGL J MED 2023;388:9–21.
31. Hao Y, Dong M, Sun Y, Duan X, Niu W. Effectiveness and safety of monoclonal antibodies against amyloid-beta vis-à-vis placebo in mild or moderate Alzheimer’s disease. FRONT NEUROL 2023;14.
32. Lu M, Brashear H. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Bapineuzumab: A Single-Ascending-Dose Study in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease. CLIN PHARMACOL DRUG DEV. 2019 8(3):326-335.

## ANEXOS

**Tabla 1.** Anexos de informes evaluados para criterios de inclusión y exclusión.

N.	Año de publicación	Autor	Título del estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivo de exclusión
1	2022	Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al.	Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease	JAMA Neurol	Q1		x	Excluido debido a que este estudio comprende resultados de ARIA-E que ya obtuve en otro artículo
2	2022	Plowey ED, Bussiere T, Rajagovindan R, Sebalusky J, Hamann S, von Hehn C, et al.	Alzheimer disease neuropathology in a patient previously treated with aducanumab	Acta Neuropathol	Q1		x	Este corresponde a un reporte de caso de una paciente que falleció y no lo incluí por la razón que en mi estudio comprende el análisis del grupo de personas estudiadas al que pertenecía ya mencionada paciente
3	2022	Teng E, Manser PT, Pickthorn K, Brunstein F, Blendstrup M, Sanabria Bohorquez S, et al.	Safety and efficacy of <del>semorinemab</del> in individuals with prodromal to mild Alzheimer disease: A randomized clinical trial.	JAMA Neurol	Q1		x	Es un artículo que pone a prueba un medicamento de anticuerpos monoclonales que no incluí en mi revisión debido a que hay muy pocos estudios acerca del mismo.
4	2022	Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, Mackey H, Rabe C, Honig LS, et al	Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease: Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials.	JAMA Neurol	Q1		x	Es un artículo que pone a prueba un medicamento de anticuerpos monoclonales que no incluí en mi revisión debido a que hay muy pocos estudios acerca del mismo
5	2019	Yang T, Dang Y, Ostaszewski B, Mengel D, Steffen V, Rabe C, et al.	Target engagement in an Alzheimer trial: Crenezumab lowers amyloid $\beta$ oligomers in cerebrospinal fluid.	Ann Neurol.	Q1		x	Es un artículo que pone a prueba un medicamento de anticuerpos monoclonales que no incluí en mi revisión debido a que hay muy pocos estudios acerca del mismo
6	2022	Rosselli M, Uribe IV, Ahne E, Shihadeh L.	Culture, ethnicity, and level of education in Alzheimer's disease.	NEUROTHERAPEUTICS	Q1	x		

7	2019	McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al.	Memantine for dementia.	COCHRAN E DATABASE SYST REV.	Q1	X
8	2018	Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al.	Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad?	NEUROLOGÍA	Q3	X
9	2018	Rius S, Tormos AM, Pérez S, Taléns R.	Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer?	NEUROLOGÍA	Q3	x
10	2021	Gumus M, Multani N, Mack ML, Tartaglia MC, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.	Progression of neuropsychiatric symptoms in young-onset versus late-onset Alzheimer's disease.	GEROSCIENCE	Q1	x
11	2021	Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al.	Alzheimer's disease.	LANCET	Q1	x
12	2022	Iacono LL, Sarotto L, Laura M.	Atrofia cortical posterior: la "variante visual" de la enfermedad de Alzheimer.	OFTALMOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL	-	x
13	2021	Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al.	Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.	LANCET NEUROL	Q1	x
14	2021	Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola N, Dong J, Cortés M, Solas M, et al.	Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer.	ADV LAB MED	Q3	x

15	2019	Serrano A, <u>Growdon JH</u> .	Is Alzheimer's disease risk modifiable?	J ALZHEIMERS DIS	Q1	x
16	2018	Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeblerlein SB, et al.	NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.	ALZHEIMERS DEMENT	-	
17	2021	M. Alonso, Villa MC, Fraguas AL, Fernández A, Barcia EM.	Opciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.	REVISTA ESPAÑOLA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS	-	x
18	2019	Matsunaga S, Fujishiro H, <u>Takechi H</u> .	Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis.	J ALZHEIMERS DIS	Q1	x
19	2021	Nguyen K, Hoffman H, Chakkamparambil B, Grossberg GT.	Evaluation of rivastigmine in Alzheimer's disease.	NEURODEGENERATIVE MANAG	Q2	x
20	2021	Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F.	Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease.	NEUROPHARMACOLOGY	Q1	x
21	2018	Liu Y, Zhang Y, Zheng X, Fang T, Yang X, Luo X, et al.	Galantamine improves cognition, hippocampal inflammation, and synaptic plasticity impairments induced by lipopolysaccharide in mice. J	NEUROINFLAMMATION	Q1	x
22	2022	Day GS, Scarmeas N, Dubinsky R, Coerver K, Mostacero A, West B, et al.	Aducanumab use in symptomatic Alzheimer disease evidence in focus: A report of the AAN guidelines subcommittee.	NEUROLOGY	Q1	x
23	2024	Padda IS, Parmar M. .	Aducanumab	<u>STATPEARLS</u>	-	x

24	2021	Petersen RC.	Aducanumab: What about the patient?	ANN NEUROL	Q1	x
25	2021	Nisticò R, Borg JJ.	Aducanumab for Alzheimer's disease: A regulatory perspective.	PHARMACOL RES	Q1	x
26	2023	Kurkinen, M.	Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease.	ADV CLIN EXP MED	Q1	x
27	2023	Cummings J., Apostolova L., Rabinovici G., Atri A., Aisen P., Greenberg S., et al.	Lecanemab: Appropriate Use Recommendations.	J PREV ALZHEIMERS DIS.	Q1	x
28	2023	Van CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al.	Lecanemab in early Alzheimer's disease.	N ENGL J MED	Q1	x
29	2023	Hao Y, Dong M, Sun Y, Duan X, Niu W.	Effectiveness and safety of monoclonal antibodies against amyloid-beta vis-à-vis placebo in mild or moderate Alzheimer's disease.	FRONT NEUROL	Q2	x
30	2019	Lu M, Brashear H.	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Bapineuzumab: A Single-Ascending-Dose Study in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease.	CLIN PHARMACOL DRUG DEV.	Q2	x

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Analf Salomé Ramón Astudillo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1900817626. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Tratamiento con anticuerpos monoclonales en demencia tipo Alzheimer”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 09 de Julio de 2024



F: .....

**Analf Salomé Ramón Astudillo**  
**C.I. 1900817626**