



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LECANEMAB NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRECOZ”**

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

AUTOR: PAULA LETICIA PERALTA PARRA

DIRECTOR: DR. ALEIFEL ESQUEDA

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

**“LECANEMAB NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRECOZ”**

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

AUTOR: PAULA LETICIA PERALTA PARRA

DIRECTOR: DR. ALEIFEL ANTONIO ESQUEDA JIMENEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Paula Leticia Peralta Parra portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0953012333**. Declaro ser el autor de la obra: “**Lecanemab: nueva opción terapéutica en la enfermedad de alzhéimer precoz**”, 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, 19 de marzo de 2024



Paula Leticia Peralta Parra

C.I. 0953012333

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“Lecanemab: nueva opción terapéutica en la enfermedad de alzhéimer precoz”** realizado por **Paula Leticia Peralta Parra** con documento de identidad **No. 095301233**, 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, 19 de marzo de 2024

Dr. Alcifel Esqueda
MEDICINA INTERNA
Senescyt: 8624126151
MSP: 0151836988

.....
Dr. Alcifel Antonio Esqueda Jiménez

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A la memoria de mi madre, quien con su valentía y sacrificios hizo lo posible porque yo me encuentre aquí. Aunque no se encuentre físicamente presente, su espíritu perdura en cada logro de mi vida y representa mi principal fuente de inspiración.

A mi querido hermano, cuyo apoyo ha sido indispensable en mi camino académico. Tu presencia es mi fuente de fortaleza. Esta tesis es dedicada a ti, agradeciendo cada palabra de aliento y cada momento compartido.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi sincero agradecimiento al Dr. Aleifel Esqueda, por la orientación recibida y el apoyo constante a lo largo de este trabajo. Mi agradecimiento se extiende a todos aquellos que han formado parte de este viaje académico, así como a mi familia y amigos, cuyo apoyo ha sido fundamental para la realización de este proyecto.

RESUMEN

- **Introducción:** las enfermedades neurodegenerativas continúan siendo un desafío de salud pública a escala mundial. La enfermedad del Alzheimer es la forma más frecuente de estas alteraciones neurodegenerativas y la causa más prevalente de demencia. El campo farmacéutico ha propuesto el uso del Lecanemab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína beta amiloide, con la finalidad de lentificar el progreso de la enfermedad siempre y cuando se encuentre en estadios iniciales.
- **Objetivo general:** describir el uso del Lecanemab en la enfermedad del Alzheimer precoz.
- **Metodología:** se efectuó una revisión bibliográfica de tipo narrativa sobre el uso del Lecanemab en la enfermedad del Alzheimer precoz donde se incluirán artículos de bases de datos indexadas en español e inglés, desde el año 2019 hasta el 2023, tipo revisiones sistemáticas, bibliográficas, metaanálisis y observacionales, cuya metodología y resultados sean concisos y claros para ello utilizaremos palabras claves las cuales se validarán con los descriptores médicos MeSH/DeCS y se combinará con los operadores booleanos “AND” “OR” “NOT”.
- **Resultados:** el uso de lecanemab en la enfermedad de alzheimer en fase leve ha demostrado una reducción de las placas beta-amiloides, proteína que interviene en la patogenia de dicha enfermedad.
- **Conclusión:** lecanemab, por su alta eficacia al reducir los depósitos beta-amiloide en las fases leve de la enfermedad, cuenta con el respaldo de la comunidad científica para su uso.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, enfermedad del Alzheimer, proteína beta amiloide.

ABSTRACT

- **Introduction:** Neurodegenerative diseases continue to constitute a worldwide public health challenge. Alzheimer's disease is the most common form of these neurodegenerative disorders and the most prevalent cause of dementia. The pharmaceutical field has proposed using Lecanemab, a monoclonal antibody targeting beta-amyloid protein, to slow the progression of the disease as long as it is in its early stages.
- **Objective:** To describe using Lecanemab in early Alzheimer's disease.
- **Methodology:** A narrative literature review was conducted on Lecanemab in early Alzheimer's disease, including articles from indexed databases in Spanish and English from 2019 to 2023. The articles comprised systematic reviews, bibliographic reviews, meta-analyses, and observational studies, with concise and clear methodology and results. Keywords were validated with MeSH/DeCS medical descriptors and combined with Boolean operators "AND," "OR," and "NOT."
- **Results:** The use of Lecanemab in mild Alzheimer's disease has shown a reduction in beta-amyloid plaques, a protein involved in the pathogenesis of the condition.
- **Conclusion:** Lecanemab is supported by the scientific community due to its high efficacy in reducing beta-amyloid deposits in the early stages of the disease its use.

Keywords: Monoclonal antibodies, Alzheimer's disease, beta-amyloid protein

INDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. OBJETIVOS.....	12
3. MÉTODOLÓGÍA.....	13
4. DESARROLLO DEL TRABAJO.....	15
4.1. Enfermedad de Alzheimer.....	15
4.2. Fisiopatología.....	16
4.3. Tipos de Alzheimer.....	17
4.4. Etapas del Alzheimer.....	18
4.5. Manifestaciones clínicas.....	20
4.6. Diagnóstico.....	22
4.6.1 Clínica.....	22
4.6.2 Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo.....	22
4.7. Tratamiento.....	24
4.7.1 Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos.....	24
4.7.2 Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos.....	25
4.8. Lecanemab: mecanismo de acción y sus efectos.....	27
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSIÓN.....	38
7. CONCLUSIONES.....	41
8. BIBLIOGRAFÍA.....	42

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas representan un desafío en la salud pública a escala mundial. La situación es tan grave que se proyecta que para el año 2050, aproximadamente 152 millones de individuos sufrirán de algún tipo de desorden neurológico (1). La enfermedad de Alzheimer (EA) es la variante más común de estas afecciones neurodegenerativas y la principal causa de demencia (2).

La EA fue descubierta en 1907 por Alois Alzheimer, neuropatólogo y psiquiatra alemán que observó la acumulación de la proteína tau hiperfosforilada y proteína β -amiloide en el cerebro de quienes padecían dicha enfermedad (3,4) se presenta con deterioro cognitivo que se acompaña de disfunción ejecutiva, cambios de personalidad y afectación de la memoria a corto plazo (4,5). De igual forma interfiere en las actividades diarias de los pacientes aumentando la carga económica a las familias y a la sociedad (4).

De acuerdo a la Alzheimer 's Association, el país con mayor prevalencia es Estados Unidos con 6,7 millones de personas afectadas por esta patología (6). A nivel de Latinoamérica, los datos son muy escasos, no obstante, en un estudio realizado en Chile cerca del 1,06% de sus habitantes presenta alguna clase de demencia, siendo la EA la responsable de gran parte de las pérdidas de años de vida saludable ocupando el puesto número dieciocho en la población general y el tercero en adultos mayores de 65 años (7).

En Ecuador, la situación no es muy diferente, hasta la fecha no se dispone con exactitud de datos epidemiológicos sobre esta enfermedad. No obstante, el “Instituto de Neurociencias de la Junta de Beneficencia” reportó que en el año 2020 existían alrededor de 120 mil personas con Alzheimer, y a pesar de ello se cuenta con pocos centros de especialización para su atención (8).

Con el objetivo de retrasar el deterioro cognitivo propio de esta enfermedad el campo farmacéutico está en constantes investigaciones para realizar una intervención temprana en los pacientes con Alzheimer. Por lo cual, se ha propuesto como nueva opción terapéutica el uso de Lecanemab, anticuerpo monoclonal, que tiene gran afinidad por las protofibrillas solubles de la proteína beta-amiloide las cuales según los expertos generan muchos daños en las neuronas (9).

La presente investigación se realiza en base a las “Prioridades de investigación en salud 2013-2017” establecidas por el MSP. Para ello se tomó en cuenta el área 17 de dichos lineamientos que trata sobre las enfermedades neurológicas, consideradas un problema de salud prioritario. Para que la investigación fuera precisa y reducir el sesgo de investigación se analizó la sublínea que trata sobre las nuevas tecnologías (10).

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir el uso del Lecanemab en la enfermedad del Alzheimer precoz.

Objetivos específicos:

- Analizar el mecanismo de acción específico mediante el cual el Lecanemab interviene en la enfermedad de Alzheimer precoz
- Describir los efectos adversos asociados al uso de Lecanemab como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer.
- Exponer la eficacia de la implementación de Lecanemab en pacientes con enfermedad de Alzheimer precoz.

3. METODOLOGÍA

Diseño del estudio: revisión bibliográfica tipo narrativa

Criterios de elegibilidad

▪ **Criterios de inclusión:**

- Artículos publicados en los últimos cinco años (período 2019 al 2023).
- Artículos cuyo idioma sea inglés y español.
- Artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis
- Artículos cuya metodología y resultados sean concisos y claros.
- Artículos donde se mencione el uso del Lecanemab en pacientes que tienen enfermedad de Alzheimer en estadios precoz.
- Artículos que cuenten con un texto completo disponible y sean de libre acceso.

▪ **Criterios de exclusión**

- Estudios realizados en animales
- Tesis de pregrado, cartas al editor, comentarios, reportes de casos.

Términos de búsqueda/palabras claves.

Se empleó la herramienta “Búsqueda avanzada/Advanced Search”, donde se utilizaron palabras claves como anticuerpos monoclonales, enfermedad de Alzheimer, lecanemab, péptidos beta-amiloides que se validará a través de los descriptores MeSH/DeCS y se combinará con los operadores booleanos “AND”, “OR”, “NOT”. Bases de datos que se utilizaron son Scopus, Pubmed, Web of Science.

Proceso de obtención de la información.

El procedimiento de recolección de datos implicó la búsqueda utilizando términos claves, así como operadores booleanos. Posteriormente, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los datos pertinentes.

Extracción de resultados.

Se emplearon tablas para presentar de forma visual los datos relevantes, como las características de los estudios seleccionados en torno al autor, año de publicación, tipo de estudio, participantes y los resultados obtenidos por cada estudio, de acuerdo a los objetivos planteados en este estudio.

4. DESARROLLO DEL TRABAJO

4.1. Enfermedad de Alzheimer

La demencia es un conjunto de síntomas que resultan de condiciones que afectan al cerebro y que impactan en la memoria, el pensamiento, la conducta y las emociones (11). La enfermedad de Alzheimer (EA), que es la causa de primera orden de la demencia, es caracterizada como una afección cerebral degenerativa que conduce a la muerte, la cual se manifiesta a través de la pérdida gradual de habilidades cognitivas, abarcando la memoria, el lenguaje, la navegación, la desenlace de problemas y la función física; además, los cambios neuropatológicos distintivos de la afección del Alzheimer incluyen la creación de placas difusas y neuríticas, identificadas por el depósito extracelular de $A\beta$, así como ovillos neurofibrilares conformados por la acumulación intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau) (12). Estos cambios se presumen como los responsables de causar daño y, en última instancia, llevar a la muerte de las neuronas (13).

Mirándolo desde un ángulo diferente, esta patología emerge como la afección neurodegenerativa más frecuente y es la principal causa de demencia, abarcando alrededor del 60-70% de los casos que se reportan cada año (14). Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, la EA es una patología cerebral primordial cuyo origen todavía es incierto, sin embargo, muestra características neuropatológicas y neuroquímicas únicas; esta se distingue por la desaparición de conexiones sinápticas y la cese de las neuronas, lo cual va articulado con un declive cognitivo que avanza con el tiempo (15).

En definitiva, los autores concuerdan en que la demencia, es caracterizada por trastornos cerebrales que impactan la memoria y funciones cognitivas, en la que subyace la enfermedad de Alzheimer como su principal causa, representando el 60-70% de los casos anuales. Esta enfermedad mortal se manifiesta con la pérdida gradual de habilidades cognitivas y cambios neuropatológicos distintivos, como placas y ovillos neurofibrilares.

4.2. Fisiopatología

Actualmente, distintas conjeturas buscan evidenciar la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, la más predominante sugiere que el daño neuronal resulta de dos procesos distintos; el primero se refiere a una modificación en la manera en que se procesa el péptido β -amiloide, que normalmente se produce en tejidos periféricos, el fluido sanguíneo (particularmente desde las plaquetas), y el sistema nervioso central (en el interior de las neuronas, astrocitos y células de la microglía) (16–18).

La síntesis de este péptido también ocurre en el cerebro de individuos sin problemas de salud, sin embargo, el organismo lo desecha antes de que pueda ocasionar algún tipo de deterioro o perjuicio; en contraste, en personas afectadas por esta enfermedad, el β -amiloide se agrupa en distintas formaciones cada vez más extensas, dando lugar a la formación de agregados o depósitos conocidos como placas (4,19). Con el transcurso del tiempo, se acumulan numerosas de estas placas en diversas regiones cerebrales, incluyendo aquellas áreas responsables de la memoria, la atención y el aprendizaje, entre otras (20).

Este procedimiento puede comenzar mucho antes de la manifestación de los indicios iniciales de la enfermedad de Alzheimer; existen múltiples formas de β -amiloide, y el β -amiloide 42 ($A\beta_{42}$) es el que tiene una influencia más notable en la patología de esta afección, de acuerdo con varios estudios (20,21)

El siguiente procedimiento se asocia con la proteína TAU. En circunstancias normales, esta proteína cumple una función crucial y positiva en el cerebro de individuos sanos; sin embargo, en personas con enfermedad de Alzheimer, la TAU sufre ciertos cambios y forma marañas dentro de las células neuronales (22,23).

Al comparar el cerebro de un individuo saludable en contraste con uno que padece una enfermedad a nivel macroscópico, se puede notar que la corteza cerebral del sujeto con

Alzheimer muestra signos de atrofia en comparación con la de un individuo saludable (24). Dicha disminución, impacta ineludiblemente al hipocampo, un componente esencial para la memoria (25). Los procesos intersticiales subsiguientes a la acumulación del péptido beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo resultan en la expansión de los ventrículos (26).

4.3. Tipos de Alzheimer

El Alzheimer se categoriza dependiendo del grado de gravedad:

- Nivel de gravedad
 - Alzheimer leve: La persona experimenta diferentes desafíos al recordar eventos cotidianos; pesar de su declive cognitivo, todavía es capaz de realizar las Tareas Esenciales de la Vida Cotidiana (TEVC), aunque con ciertas complicaciones (27,28).
 - Alzheimer moderado: la incidencia cerebral y neuronal tiene más pronunciación en disonancia con la etapa leve. El sujeto experimenta un incremento en su dependencia para llevar a cabo las TEVC; de igual manera, la confusión se incrementa, porque el declive de la memoria se vuelve más notable; tienen problemas para recordar nombres y eventos significativos, experimentan desorientación y otros síntomas cognitivos graves, así como síntomas neuropsiquiátricos, como delirios, alucinaciones y agitación (29,30)
 - Alzheimer severo: El número de placas de β -amiloide y ovillos de proteína TAU almacenados en las neuronas aumenta significativamente, implicando el declive de estas células nerviosas; en esta etapa, las personas requieren asistencia completa para realizar todas las ABVD, lo que implica que estén postradas en cama, alimentación por medio de una sonda y tienen dificultades para interactuar

con el resto (31,32).

4.4. Etapas del Alzheimer

La patología del EA muestra distintos estadios de avance, y cada uno de estos está caracterizado por alteraciones patológicas específicas en el modo en que se comporta la persona afectada; estas alteraciones no suelen manifestarse de manera constante ni de manera independiente; más bien, tienden a manifestarse de manera conjunta y superponerse durante las diversas etapas de esta enfermedad (33). De acuerdo con la Escala de Evaluación Global de Deterioro de Reisberg (GDS), se alude a la presencia de siete etapas de esta afección (EA), empero, las etapas 1 a 3 representan el periodo anterior a la manifestación de la demencia, ya que los signos que experimenta la persona generalmente se vinculan con el proceso de envejecimiento (34,35):

- GDS 1 – Etapa sin deterioro: No hay señales evidentes de esta enfermedad. La persona no muestra signos de pérdida de memoria, demostrando que la enfermedad es indetectable.
- GDS 2 – Disminución cognitiva mínima: Podrían presentarse dificultades leves de memoria, aunque estas son complicadas de diferenciar de las que una persona de edad avanzada podría experimentar. Este periodo puede tener una duración cercana a los quince años.
- GDS 3 – Disminución cognitiva moderada: La persona empieza a exhibir problemas de memoria más severos, así como dificultades en la ubicación temporal y espacial y en el lenguaje. En este nivel, los profesionales de la salud pueden identificar estos cambios cognitivos. Este periodo puede extenderse hasta siete años.
- GDS 4 – Disminución cognitiva de grado medio: Los signos son más evidentes, y el individuo sufre de lapsos en la memoria reciente, obstáculos en el proceso de

aprendizaje y dificultades para evocar aspectos de su existencia. Este periodo puede prolongarse hasta dos años.

- GDS 5 – Declinación cognitiva de nivel medio a severo: Durante este periodo, se intensifica la demanda de asistencia en las Tareas Fundamentales del día a día, con la característica de que el individuo todavía puede realizar su higiene personal de manera independiente. Generalmente, aún conservan la memoria de sus seres queridos y acontecimientos de su niñez y juventud. Esta etapa tiene una duración promedio de 2 años.
- GDS 6 – Declinación mental severa: Necesita una supervisión meticulosa por un pariente o cuidador, así como la intervención continua de profesionales de la salud. El individuo pierde la capacidad de manejar sus funciones físicas, no logra recordar aspectos de su existencia, no tiene autonomía para llevar a cabo las actividades elementales del diario vivir y sufre de desorientación intensa. Este periodo puede durar hasta tres años
- GDS 7 – Declive cognitivo extremadamente severo o demencia final: Representa la fase conclusiva de la dolencia. El individuo ya no tiene la capacidad de interactuar con su ambiente, aunque de vez en cuando puede articular oraciones breves o vocablos. Ignora su condición médica y requiere el apoyo de un asistente o pariente para llevar a cabo todas las actividades elementales del diario vivir. En última instancia, el individuo muestra dificultad para deglutir o disfagia, lo que resulta en asfixia debido a la inhalación de sus propias secreciones y, finalmente, a la muerte. Esta fase puede prolongarse hasta cinco años.

4.5. Manifestaciones clínicas

El cambio en la memoria es el signo más destacado de la EA, por lo general, es el indicativo inicial en manifestarse y la razón más común por la cual los pacientes y sus seres queridos buscan atención médica; presenta una pauta característica, implicando la deterioración de la memoria episódica reciente, que comprende la retención de acontecimientos que suceden en momentos y lugares específicos, ocurridos en las últimas horas o días, y cuya función principal recae en el hipocampo (36,37). Se manifiesta como una forma de amnesia anterógrada, que se traduce en la incapacidad de recordar nueva información, a menudo caracterizada por olvidos relacionados con situaciones cotidianas (38,39). Varias formas de recuerdo, que se basan en diferentes regiones del cerebro, como la memoria semántica (vinculada a conceptos y léxico) y la memoria operativa (relacionada con sucesos recientes), también tienden a verse afectadas, aunque generalmente en fases más prolongadas de la patología; sin embargo, la memoria de sucesos anteriores suele mantenerse bastante intacta (40,41).

La mayoría de los pacientes con demencia comienzan experimentando problemas leves de memoria a largo plazo antes de que se vean afectadas otras habilidades cognitivas, y es que medida que la enfermedad progresa, surgen dificultades en la función ejecutiva y la percepción visual y espacial, mientras que los cambios significativos en el lenguaje suelen manifestarse en etapas avanzadas (42, 43). También se presentan problemas en la atención y la conducta social. Conforme la enfermedad progresa, los individuos pueden perder la conciencia de sus limitaciones cognitivas, lo que puede llevar a situaciones peligrosas, como intentar conducir; en muchas ocasiones, son los familiares quienes buscan ayuda médica, mientras que el paciente minimiza sus problemas atribuyéndolos a la edad (44–46).

En otro marco, en la sintomatología cognitiva propia de esta patología, es común que aparezcan diversas complicaciones a lo largo de su progresión, pues uno de los problemas más frecuentes son los síntomas neuropsiquiátricos, que varían en su manifestación y tienden a fluctuar (46).

La apatía es un síntoma común desde las etapas iniciales, con apatía, sintomatología depresiva e indiferencia que evolucionan con el tiempo (42); también se observan episodios de irritabilidad, especialmente cuando se les señalan errores o cuando se enfrentan a desafíos cognitivos(47). Los síntomas psicóticos, como delirios y alucinaciones, aparecen en etapas avanzadas, acompañados de agitación y agresividad (48); estos síntomas suelen generar una gran carga para la familia y los cuidadores, a menudo llevando a la institucionalización de los pacientes (42).

Otra implicancia, son las alteraciones del descanso nocturno que son frecuentes en pacientes con EA, siendo más prominentes en etapas avanzadas de la enfermedad (42). Estos trastornos abarcan dificultades para conciliar el sueño, sueño interrumpido con despertares habituales, lo que disminuye la calidad y duración del sueño y provoca somnolencia durante el día y cambios en el ciclo vigilia-sueño (49). Además, los individuos tienden a experimentar inquietud durante la noche y comportamientos errantes, lo que impacta de manera adversa en su calidad de vida (50).

En etapas avanzadas de la EA, las crisis epilépticas son más comunes, afectando al 10-20% de los pacientes (4). Estas crisis pueden incluir mioclonías y crisis parciales con síntomas como detención del habla, ensimismamiento y sensaciones epigástricas ascendentes, a menudo pasando desapercibidas debido a la superposición con distinta sintomatología del EA (51). La administración de medicamentos antipsicóticos, una práctica frecuente en estos individuos, incrementa la probabilidad de sufrir episodios de convulsiones (52).

Otras adversidades que podrían incidir son los problemas relacionados con la manera en que un sujeto actúa en términos de su sexualidad y su deseo de comer (53). Por lo general, ambas áreas tienden a estar restringidas, pero en ciertos casos, se puede observar un fuerte deseo por la comida y los alimentos dulces, junto con una pérdida de inhibición sexual que podría dar lugar

a situaciones conflictivas (4). Conforme avanza la patología, se ven afectados el sistema motor y la capacidad de tragar, lo que a su vez conlleva problemas para caminar, la necesidad de estar en cama, la aparición de úlceras, la formación de coágulos en las venas, desnutrición e infecciones que, en última instancia, conducen al fallecimiento (54).

4.6. Diagnóstico

4.6.1 Clínica

En el ejercicio habitual de la medicina, la identificación de la EA se fundamenta principalmente en la valoración clínica, dado que el signo predominante en la mayoría de los casos es el deterioro de la memoria episódica, que se manifiesta por el problema para retener nueva información y un vertiginoso olvido de la misma (55). Estos cambios pueden ocurrir de manera aislada o estar vinculadas con alteraciones en la conducta y el humor, tales como desinterés, melancolía, nerviosismo e impaciencia, representando este último el más frecuente (56). Asimismo, el lenguaje es la habilidad que se ve afectada con mayor frecuencia después de la memoria, y su perturbación se presenta como un lenguaje logopénico, que se distingue por la implicancia para recordar la denominación de objetos, el empleo de rodeos y la utilización de términos amplios y errores en el discurso (57,58). Otras manifestaciones de la patología, incluyen problemas en la función ejecutiva, ciertas alteraciones en la percepción visuoespacial, apraxias y discalculia (29).

4.6.2 Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo

Un biomarcador puede ser interpretado como una propiedad que puede ser examinada de forma objetiva y que sirve como un señalizador de un proceso biológico normal, un procedimiento patológico o una respuesta a una intervención terapéutica (58).

En determinados contextos, un componente adicional en la identificación de la Enfermedad de Alzheimer son los indicadores biológicos hallados en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estos

biomarcadores son valiosos ya que evidencian de forma precoz las alteraciones bioquímicas en el cerebro, proporcionando exactitud y rigor al diagnóstico clínico; además, muestran una notable habilidad para diferenciar entre individuos que presentan y no presentan evidencias biológicas de la EA (59). Los biomarcadores que más destacan en el LCR son los siguientes:

- Beta amiloide42 ($A\beta_{42}$): Un indicador temprano de la acumulación de amiloide cerebral, que disminuye en el LCR a medida que aumenta la carga de placas de amiloide en el cerebro, sin embargo, su precisión puede variar entre laboratorios, y para corregir esto, se utiliza la relación $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, que no se altera en la EA (4).
- Tau modificada por fosforilación en la posición 181 (conocida como tau-p181): Esta es una señal que indica la liberación de tau que ha sido modificada por fosforilación, un proceso que se desencadena debido a la acumulación de beta amiloide en el cerebro. Este indicador es el más preciso para la Enfermedad de Alzheimer (EA) y su presencia se incrementa conforme la enfermedad avanza hacia las etapas leves o moderadas de la demencia (60).
- Tau total (tau-t): Este es un indicador no exclusivo de lesión neuronal y neurodegeneración, que puede variar en diversas enfermedades además de la EA. Este marcador refleja la gravedad de la lesión neuronal y tiene una correlación con la rapidez de avance de la EA (42).
- Fibras delgadas de neurofilamentos (NfL): Este es otro indicador que no es exclusivo del deterioro axonal y la neurodegeneración, y su presencia se incrementa conforme avanza la EA (61).
- GFAP: La proteína fibrilar glial (GFAP) es un indicador de astrogliosis reactiva, que ocurre en diversas enfermedades neurológicas, incluyendo la EA. Su sobreexpresión

refleja cambios en la arquitectura celular de los astrocitos y su función en la barrera hemato-encefálica (62).

4.7. Tratamiento

Los avances científicos contribuyen a una mejora en el entendimiento de la patología (EA), como resultado de este proceso, se han estado desarrollando diferentes tipos de tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, que cambian ya sea en la fase que este asociada la enfermedad (63). Estos tratamientos están diseñados para abordar las deficiencias en la función colinérgica cerebral y combatir el deterioro cognitivo en el individuo (64).

4.7.1 Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos

En el caso del Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, la disminución de las capacidades cognitivas puede presentarse junto con síntomas neuropsiquiátricos, que se hacen más evidentes a medida que la enfermedad avanza (65). Estos síntomas están principalmente asociados con alteraciones en los sistemas de neurotransmisores del sistema nervioso central, como la dopamina, serotonina y noradrenalina; la finalidad del tratamiento es potenciar las funciones adaptativas y mejorar la calidad de vida del sujeto (65).

- **Enfoques conductuales:** Los enfoques conductuales para tratar el Alzheimer incluyen medidas preventivas como la creación de un ambiente estructurado y seguro, el fomento de rutinas y hábitos, la participación en actividades sociales y constructivas, el tratamiento de condiciones médicas solucionables y la provisión de recursos de apoyo (66). En ese mismo sentido, terapias como la cognitivo-conductual, el ejercicio, la fototerapia y la musicoterapia pueden ser beneficiosas; también se destaca la importancia de aminorar el estrés físico y emocional de los cuidadores a través de intervalos de reposo y la instrucción acerca de los impactos de la demencia en la cognición y la conducta, así como las circunstancias que pueden intensificar la

sintomatología (66,67).

- **Tratamiento farmacológico:** La terapia comprende medicamentos antidepresivos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la trazodona, además de medicamentos para tratar los síntomas cognitivos (67). Estos fármacos han destacado su efectividad hacia la sintomatología conductual, incluyendo síntomas psicóticos, con menos efectos secundarios en comparación con los antipsicóticos (68,69). Algunos ISRS comunes son el citalopram, el escitalopram, la sertralina y la fluoxetina (70). Si el tratamiento de primera línea no es suficiente, se pueden utilizar antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, la risperidona y la olanzapina, que tienen menos riesgo de causar síntomas extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos (65). Es importante evitar el uso de benzodiazepinas y otros fármacos sedantes o con efectos adversos en pacientes con demencia, ya que pueden empeorar la confusión y la agitación (65).

4.7.2 Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos

En la actualidad, la terapia para el Alzheimer es de carácter sintomático, ya que los medicamentos prescritos por la FDA para el manejo de esta enfermedad son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IEACh) y uno distinto del receptor NMDA del glutamato.

- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE):** Los medicamentos que inhiben la acetilcolinesterasa (IACE), como el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina, se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de EA. Estos fármacos funcionan al disminuir la descomposición de la acetilcolina en la hendidura sináptica, lo que mejora la neurotransmisión colinérgica central y ayuda a aliviar el deterioro cognitivo en pacientes con EA durante el primer año de tratamiento (71,72). En ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 52 semanas de duración, estos medicamentos han

demostrado ser capaces de retrasar, estabilizar e incluso mejorar la cognición y las actividades diarias.; pero es significativo empezar el tratamiento lo más rápido tras el diagnóstico, ya que retrasar su inicio puede llevar a un deterioro cognitivo más rápido (73). Los efectos adversos de estos medicamentos afectan a alrededor del 5-20% de los pacientes, pero suelen ser transitorios y leves; mientras que los efectos secundarios más comunes están relacionados con el tracto gastrointestinal, como diarrea, náuseas y vómitos (73). Adicionalmente, los agentes que inhiben la acetilcolinesterasa (conocidos como IACE) tienen la capacidad de incrementar la probabilidad de sufrir bradicardia y desmayos. Por esta razón, su uso no es recomendado en pacientes que presentan arritmias cardíacas severas, úlceras pépticas en estado activo, historial de sangrado gastrointestinal y episodios de convulsiones que no están bajo control (74).

- **Antagonistas del receptor NMDA del glutamo:** La memantina, un medicamento que actúa como opositor no competitivo con baja atracción hacia el receptor NMDA del neurotransmisor glutamato, puede ser administrado en aislamiento o junto a los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), dado que sus modos de operación se complementan entre sí; cuando se utiliza de manera individual, se ha comprobado que este fármaco posee efectos positivos tanto a corto como a largo plazo, los cuales son evaluados a través de diversas escalas que analizan la destreza para realizar actividades diarias, la función cognitiva, así como los síntomas conductuales y mentales relacionados con la demencia (73).
- **Tratamientos nuevos – anticuerpos monoclonales anti- β amiloide:** Los anticuerpos monoclonales anti- β amiloide representan una novedosa terapia en la enfermedad de Alzheimer (75). En personas con Alzheimer en etapas preclínicas o con riesgo, se han probado crenezumab, gantenerumab y solanezumab; por otro lado, aducanumab,

gantenerenumab y lecanemab han finalizado ensayos clínicos de fase III en pacientes con Alzheimer prodrómico y muy leve (76). A pesar de que los estudios iniciales de aducanumab y lecanemab mostraron una reducción en las placas de amiloide y una desaceleración en el deterioro cognitivo en casos prodrómicos y muy leves, la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) decidió no aprobar la comercialización de aducanumab en 2021. La razón de esta decisión fue la falta de evidencia que demostrara una mejora clínica (73–77). Actualmente, lecanemab está siendo evaluado por la EMA y se espera su aprobación, respaldado por resultados positivos en todos los objetivos del estudio (73).

4.8. Lecanemab: mecanismo de acción y sus efectos

Lecanemab, un anticuerpo monoclonal que ha sido humanizado, se adhiere con gran afinidad a las protofibrillas solubles de beta-amiloide ($A\beta$); se ha comprobado que estas protofibrillas son más dañinas para las neuronas en comparación con los monómeros o las fibrillas insolubles (77); estos anticuerpos monoclonales buscan replicar la acción de los anticuerpos generados de manera endógena por nuestro organismo, en el marco de la reacción del sistema inmunológico ante invasores externos o tras la administración de vacunas (9) implica la capacidad de unirse específicamente a estas protofibrillas β -amiloide en el cerebro, lo que contribuye a la eliminación de la acumulación patológica de amiloide, que es una característica distintiva de la enfermedad de Alzheimer. Al reducir la carga de amiloide cerebral, llevando a una disminución moderada en los síntomas cognitivos y funcionales de la enfermedad (78).

Es conocido que el lecanemab ha presentado resultados alentadores en pacientes con un ligero deterioro cognitivo vinculado a la EA, así como en pacientes con una etapa temprana de EA (79). Según investigaciones de Van Dyck et al (9), manifiestan que en un ensayo de fase 3 de 18 meses con 1.795 participantes con enfermedad de Alzheimer temprana, el lecanemab redujo los marcadores de amiloide y resultó en una disminución moderada en medidas cognitivas y

funcionales en comparación con el placebo. Desde la postura de Knopman (80), evidencia que los participantes de su estudio con EA leve (según diagnóstico clínico y niveles elevados de β -amiloide en el cerebro) recibieron lecanemab o un placebo durante 18 meses. Determinando que el lecanemab redujo significativamente la disminución en la Escala Clínica de Calificación de Demencia (CDR) y otros marcadores cognitivos y funcionales, aunque hubo efectos adversos, como ARIA. La eliminación de β -amiloide se logró en un 68% de los pacientes, pero los beneficios clínicos fueron modestos y se necesitan observaciones a largo plazo.

En ese mismo sentido, el autor Qiao et al. (81), en su estudio bibliográfico y un metanálisis de la eficacia cognitiva y la seguridad de lecanemab en sujetos con EA; que mediante una revisión de la literatura publicada antes de febrero de 2023 en PubMed, Embase, Web of Science y Cochrane en la que se buscaron ensayos controlados aleatorios que probaran lecanemab para el tratamiento del detrimento cognitivo en sujetos con esta misma afección o EA; tienen un efecto gratificante, y es que el análisis encontró que lecanemab mostró una eficacia estadística positiva significativa con respecto a la cognición, la función y el comportamiento en sujetos con EA temprana, aunque la importancia clínica real aún no se ha establecido.

Del mismo modo; Tahami et al (82), evidencia en sus resultados que el tratamiento con Lecanemab se asoció con una ralentización del aumento de la patología a estadios moderados y graves, reduciendo el tiempo en estos estados avanzados. En pacientes con Alzheimer temprano, el tratamiento con Lecanemab más el tratamiento estándar resultó en ganancias de calidad de vida estimadas de 0.71 años, un retraso de 2.95 años en la progresión a la demencia por Alzheimer, una reducción en la necesidad de atención institucional de 0.11 años y 1.07 años adicionales de atención en la comunidad, especialmente cuando el tratamiento se inició temprano respecto de la edad, deterioro de la afección o patología tau, con ganancias de calidad de vida que oscilaron entre 0.77 y 1.09 años. Estos resultados demuestran un valor clínico potencial de lecanemab para personas con EA temprana al ralentizar la efervescencia de la

patología y alargar el tiempo en fases más anticipadas de la patología, lo que beneficia significativamente no solo a los pacientes y cuidadores sino también a la sociedad en general.

Por otro lado, según los estudios de Abril (83), manifiesta en su estudio que se ha podido evidenciar que el tratamiento con lecanemab mostró una serie de efectos adversos comunes, que incluyeron reacciones a la infusión, ARIA-E y dolor de cabeza. Estas reacciones, en su mayoría, se calificaron como leves a moderadas y ocurrieron principalmente con la primera dosis. Aunque la incidencia de ARIA con lecanemab estuvo dentro de las expectativas basadas en los resultados de un ensayo de fase II, los resultados en general parecen más prometedores y sólidos en comparación con los estudios anteriores que involucraron a aducanumab.

5. RESULTADOS

Tabla 1

Mecanismo de acción del Lecanemab

Año	Autor	Título	Metodología	Muestra	Mecanismo de acción
2022	Shi et al. (84)	Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab	Revisión bibliográfica	N/A	El mecanismo de acción de Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer (EA) se basa en su capacidad para unirse selectivamente a grandes protofibrillas de beta-amiloide ($A\beta$), las cuales son las más neurotóxicas y contribuyen a la patogénesis de la EA.
2022	Dhadda et al. (85)	Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the Lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease	Estudio aleatorizado y controlado	856 pacientes	El mecanismo de acción de Lecanemab implica una baja afinidad por los monómeros de $A\beta$, pero una afinidad mucho mayor por las protofibrillas. Al centrarse en las protofibrillas y demostrar una unión destacada, Lecanemab busca reducir el amiloide cerebral y ralentizar el deterioro clínico asociado con el Alzheimer.
2022	Villain et al. (86)	High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects	Metaanálisis	N/A	Su mecanismo de acción se centra en la eliminación de las placas de amiloide beta, que son acumulaciones anómalas en el cerebro de pacientes con Alzheimer. A través de la unión selectiva a estas placas, Lecanemab facilita su eliminación, lo que se espera que contribuya a una mejora en la función cognitiva y ralentice el progreso de la enfermedad.

2023	Buccellato et al. (87)	Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies	Revisión sistemática	N/A	El mecanismo de acción de Lecanemab para el Alzheimer radica en su capacidad para dirigirse preferentemente a las formas solubles agregadas de la beta-amiloide ($A\beta$). Este anticuerpo monoclonal humanizado ha demostrado actividad efectiva sobre oligómeros, protofibrillas y fibrillas insolubles, componentes clave en la patología de la enfermedad de Alzheimer. A diferencia de otros tratamientos, Lecanemab ha buscado la aprobación directa de la FDA mediante la vía de aprobación acelerada, respaldándose en datos de la fase 2b que evidenciaron una reducción significativa de placas, en contraste con los desafíos encontrados por tratamientos anteriores como aducanumab.
2022	Tahami et al. (88)	Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling	Modelo de simulación	N/A	El mecanismo de acción de Lecanemab para la EA implica su capacidad para dirigirse selectivamente a las formas solubles agregadas de la beta-amiloide ($A\beta$), incluyendo oligómeros, protofibrillas y fibrillas insolubles. Este anticuerpo monoclonal humanizado ha demostrado reducir las placas de amiloide en el cerebro, marcando un avance significativo en el tratamiento de la EA. A diferencia de otros tratamientos, la presentación

					directa ante la FDA respaldada por datos de la fase 2b ha allanado el camino para la aprobación acelerada de Lecanemab, destacando su eficacia en la modificación de la progresión de la enfermedad.
2023	Jönsson et al. (91)	The affordability of Lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint	Revisión sistemática	N/A	El mecanismo de acción de Lecanemab implica la focalización de protofibrillas, reduciendo la formación de placas amiloides en el cerebro. Este enfoque ha sido respaldado por resultados positivos en ensayos clínicos que demostraron una reducción en la progresión de la demencia clínica, indicando que la intervención farmacológica dirigida a los mecanismos subyacentes de la EA puede generar beneficios clínicos.
2023	Chowdhury et al. (90)	Novel anti-amyloid-beta (A β) monoclonal antibody Lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review	Revisión sistemática	N/A	Lecanemab se dirige a la acumulación de placas de beta-amiloide en el cerebro, un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer. Se administra por vía intravenosa, con una dosis recomendada de 10 mg/kg cada dos semanas. La farmacocinética muestra una vida media de aproximadamente 127 horas después de la dosis final.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2*Efectos adversos asociados al uso de Lecanemab*

Año	Autor	Título	Metodología	Muestra	Efectos adversos
2023	Qiao et al. (81)	Safety and efficacy of Lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos de ensayos clínicos aleatorios	N/A	En total, cuatro artículos informaron eventos adversos durante el ensayo, incluidos 2729 pacientes (1567 Lecanemab versus 1162 placebo). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos.
2022	Lacorte et al. (92)	Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Clinical Trials	Revisión sistemática	N/A	Se destacan riesgos significativos asociados relacionados con la imagen de ARIA, como ARIA-E (edema vasogénico) y ARIA-H (microhemorragia).
2021	Swanson et al. (93)	A randomized, double-blind, 33mis 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with Lecanemab, an anti-A β protofibril antibody	Estudio aleatorizado y controlado	854 pacientes	En cuanto a los efectos adversos, el estudio informa que el tratamiento con Lecanemab fue generalmente bien tolerado. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de ARIA-E (Edema Cerebral Relacionado con la Inflamación) en sujetos con el gen ApoE4 positivos.

2022	Villain et al. (86)	High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects	Metaanálisis	N/A	El uso de Lecanemab no está exento de efectos adversos, siendo la principal preocupación la aparición de ARIA, una complicación relacionada con hemorragias y edemas cerebrales. En ensayos clínicos, se observó una tasa significativa de ARIA, especialmente en grupos de dosis más altas. Los síntomas varían desde leves hasta graves, con episodios que pueden llevar a la interrupción del tratamiento. Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos, aquellos con síntomas informaron confusión, mareos, alteraciones visuales y náuseas. La gestión adecuada de ARIA implica una monitorización estrecha y ajuste de dosis para minimizar riesgos.
2023	Chowdhury & Chowdhury (90)	Novel anti-amyloid-beta ($A\beta$) monoclonal antibody Lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review	Revisión sistemática	N/A	En cuanto a la seguridad, Lecanemab fue generalmente bien tolerado. Los eventos adversos más comunes fueron reacciones a la infusión, cefalea y el principal, ARIA-H que fue más frecuente en portadores de ApoE $\epsilon 4$.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3*Eficacia de la implementación de Lecanemab*

Año	Autor	Título	Metodología	Muestra	Eficacia
2022	Lacorte et al. (92)	Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Clinical Trials	Revisión sistemática	N/A	Los resultados muestran un efecto globalmente significativo de los anticuerpos monoclonales (mAbs)- Este resultado indica que el Lecanemab, junto con otros mAbs, logra una disminución en la carga amiloide en los grupos tratados en comparación con el placebo
2022	Dhadda et al. (85)	Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the Lecanemab 35mis 2 trial of early Alzheimer's disease	Estudio aleatorizado y controlado	856 pacientes	Lecanemab ha demostrado eficacia en el tratamiento del Alzheimer al dirigirse específicamente a formas patogénicas de A β , como las protofibrillas, con una afinidad y selectividad superiores en comparación con otros anticuerpos. Respaldando su potencial terapéutico al abordar las formas más patogénicas de A β .
2022	Villain et al. (86)	High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data,	Metaanálisis	N/A	La eficacia del uso de Lecanemab para el tratamiento del Alzheimer ha generado un intenso debate en la comunidad médica y científica. Los resultados de los

		and medico-economical aspects			ensayos clínicos, como el ensayo de fase 3 Clarity AD en curso, han revelado tanto aspectos prometedores como preocupaciones importantes. Aunque Lecanemab ha demostrado su capacidad para reducir la carga de amiloide, un marcador clave en la patología de la enfermedad de Alzheimer, algunos pacientes han experimentado eventos adversos significativos denominados ARIA que provocaron la interrupción del tratamiento en el 6,2% de los pacientes que recibieron Lecanemab, en comparación con el 0,6% en el grupo de placebo.
2023	Cohen et al. (96)	Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease	Estudio aleatorizado y controlado	1795 pacientes	En el estudio, se investigó la eficacia de Lecanemab en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y los resultados sugieren un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud de los participantes. Esta mejora se observó en varias dimensiones, incluyendo actividades habituales, ansiedad/depresión y autocuidado.

2023	Buccellato et al. (87)	Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies	Revisión sistemática	N/A	<p>Lecanemab (BAN2401, NCT03887455) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige preferentemente a la beta-amiloide (Aβ) soluble agregada, con actividad sobre oligómeros, protofibrillas y fibrillas insolubles, siendo probado en personas con EA en etapas tempranas.</p> <p>Eisai/Biogen ha solicitado a la FDA una licencia de comercialización y obtuvo la aprobación en enero de 2023.</p>
------	------------------------	--	----------------------	-----	--

Fuente: Elaboración propia

6. DISCUSIÓN

- **Mecanismo de acción**

Lecanemab, según lo mencionan Villain et al. (86) ejerce su mecanismo de acción al unirse a las placas producidas por la proteína beta-amiloide, facilitando la eliminación de estas, lo cual ralentiza el deterioro cognitivo de la enfermedad.

Shi et al. (77), Dhadda et al. (85) y Jonsson et al. (91) destacan la capacidad de lecanemab para dirigirse selectivamente a las protofibrillas de la proteína beta-amiloide y así disminuir el deterioro cognitivo de esta enfermedad. Por su parte, Buccellato et al. (87) y Tahami et al. (88) amplía este concepto al señalar que este fármaco no solo se dirige a las formas solubles agregadas de la beta-amiloide, que incluyen oligómeros y protofibrillas, sino que también tiene afinidad por las formas insolubles, abordando así múltiples componentes clave en la patología de la EA.

Chowdhury et al. (90) en su revisión sistemática complementan este apartado al señalar que este anticuerpo monoclonal se administra solamente por vía intravenosa cada dos semanas, destacando que la dosis de 10 mg/kg es la adecuada para la reducción de la progresión de la enfermedad.

- **Efectos adversos asociados al uso de Lecanemab**

Aunque la eficacia de lecanemab en la modificación de la progresión de la enfermedad se destacó en algunos estudios, la aparición de ARIA fue una preocupación importante; además, se enfatizó la necesidad de una monitorización cuidadosa y una gestión adecuada de los efectos adversos al considerar el uso de Lecanemab en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Desde ese punto de vista, al utilizar terapias inmunológicas contra la beta-amiloide ($A\beta$), es común que aparezcan anomalías en las imágenes cerebrales relacionadas con el amiloide (ARIA)

estas anomalías pueden tener una forma edematosa (ARIA-E) o pueden implicar sangrado en el cerebro (ARIA-H),

Villain et al (86) y Lacorte et al. (92) mencionan que el uso de lecanemab puede conllevar efectos adversos, siendo la principal preocupación la eventual aparición de ARIA, una complicación asociada con hemorragias y edemas cerebrales. Villain et al, manifiesta que esto ocurre con mayor frecuencia en pacientes que reciben dosis altas lo que sugiere una posible relación dosis-dependiente en la incidencia de este efecto adverso. Además, destacan la variabilidad en la gravedad de los síntomas asociados con ARIA, que pueden ir desde leves hasta graves, incluso conduciendo a la interrupción del tratamiento.

Swanson et al (93) y Chowdhury (90) informan que la incidencia de ARIA está relacionada con sujetos portadores del gen ApoE ϵ 4. Swanson et al., destaca que la principal complicación de ARIA es el edema, mientras que Chowdhury indica que la complicación más frecuente de ARIA es la hemorragia.

Finalmente, Qiao et al. (81) en su revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios informa que en los distintos estudios analizados no se encontraron diferencias significativas entre los grupos que usaban lecanemab o placebo.

- **Eficacia de la implementación de Lecanemab**

Desde otra perspectiva, según la eficacia de la implementación de Lecanemab los estudios y revisiones realizados en esta investigación sobre el uso de Lecanemab en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer sugieren que este anticuerpo monoclonal tiene un impacto significativo en la reducción de la carga de amiloide en el cerebro, ya que los resultados de los ensayos clínicos muestran una disminución en el deterioro clínico y una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con Alzheimer en etapas tempranas.

Dhadda et al. (85), Buccellato et al. (87) y Lacorte et al. (92), destacan la eficacia de Lecanemab en la reducción de la carga de amiloide y su capacidad para dirigirse específicamente a formas patogénicas de A β , en comparación con otros anticuerpos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; lo que en definitiva reivindica al Lecanemab como un agente que disminuye sustancialmente las placas amiloides y el deterioro clínico, lo que sugiere un potencial terapéutico prometedor, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad.

Sin embargo, estas observaciones positivas se ven contrarrestadas por Villain et al. (86), quienes señalan eventos adversos importantes, particularmente relacionados con ARIA, que pueden llevar a la interrupción del tratamiento y plantean interrogantes sobre la eficacia general de Lecanemab

Por otro lado, Cohen et al. (96) ofrecen datos alentadores sobre el impacto positivo en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes tratados con Lecanemab, lo que sugiere beneficios más allá de la mera reducción de la carga de amiloide. Esto subraya la importancia de considerar múltiples aspectos, como la calidad de vida y la funcionalidad cognitiva, al evaluar la eficacia de los tratamientos para la EA.

7. CONCLUSIONES

Los resultados concluyen que lecanemab, un anticuerpo monoclonal recientemente aprobado por la FDA, tiene gran afinidad en reducir los depósitos de la proteína beta-amiloide, asociados con la enfermedad de Alzheimer. Estudios evidencian que la reducción de esta proteína, representa un enfoque terapéutico eficaz en las primeras fases de la enfermedad. Para la fase avanzada de este trastorno los estudios no demuestran mayor eficacia. Como efecto adverso del tratamiento, se documenta las anomalías de imagen ARIA, sin embargo, se evidencian riesgos mínimos con una dosis ajustada y una monitorización continua, motivo por el cual, la comunidad científica aprueba su uso.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 14 de noviembre de 2023];23(22):13954. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>
2. Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, et al. New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [citado 14 de noviembre de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.01312>
3. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM, Salas Boza A. Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica. *Rev méd sinerg* [Internet]. 2020 [citado 14 de noviembre de 2023];5(4):e442-e442. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i4.442>
4. Barragán Martínez D, García Soldevilla MA, Parra Santiago A, Tejeiro Martínez J. Enfermedad de Alzheimer. *Medicine* [Internet]. 2019 [citado 14 de noviembre de 2023];12(74):4338-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
5. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 [citado 14 de noviembre de 2023];14:937486. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.937486>
6. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers dis dement* [Internet]. 2023 [citado 14 de noviembre de 2023];19(4):1598-695. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13016>

7. Klaassen P. G, Werlinger E. E, Contreras E. L, González B A, Vera C. A, Juica A. S, et al. Calidad de Vida en Demencia Alzheimer: un nuevo desafío. Rev chil neuro-psiquiatr [Internet]. 2021 [citado 14 de noviembre de 2023];59(4):361-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-92272021000400361&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Junta de Beneficencia de Guayaquil. Junta de Beneficencia de Guayaquil. 2020 [citado 14 de noviembre de 2023]. El Alzheimer una enfermedad que no debe quedar en el olvido. Disponible en: <https://www.juntadebeneficencia.org.ec/prensa/boletines-de-prensa/3634-el-alzheimer-una-enfermedad-que-no-debe-quedar-en-el-olvido>
9. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med [Internet]. 2023 [citado 14 de noviembre de 2023];388(1):9-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
10. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 14 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://healthresearchwebafrica.org.za/files/Prioridades20132017.pdf>
11. Błaszczuk JW. Pathogenesis of Dementia. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 [citado 9 de noviembre de 2023];24(1):543. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/543>
12. Alzheimer's Disease International. ADI - About Alzheimer's & Dementia [Internet]. 2023 [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.alzint.org/about/>
13. ONU. Organización Mundial de la Salud. 2023 [citado 9 de noviembre de 2023]. Demencia. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

14. Agüera Sánchez MÁ, Barbancho Ma MÁ, García-Casares N. Effect of physical exercise on Alzheimer's disease. A systematic review. *Aten Primaria* [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2023];52(5):307-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.010>
15. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2023];9(5):394-404. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>
16. Albert Cabrera MJ, Martínez Pérez R, Gutiérrez Ravelo A, Hakim Rodríguez D, Pérez Davison G. Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2014 [citado 9 de noviembre de 2023];48(3):508-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152014000300016&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Ullah R, Park TJ, Huang X, Kim MO. Abnormal amyloid beta metabolism in systemic abnormalities and Alzheimer's pathology: Insights and therapeutic approaches from periphery. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021 [citado 9 de noviembre de 2023];71:101451. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163721001987>
18. Ding Y, Zhao J, Zhang X, Wang S, Viola KL, Chow FE, et al. Amyloid Beta Oligomers Target to Extracellular and Intracellular Neuronal Synaptic Proteins in Alzheimer's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.01140>
19. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2020 [citado 9 de noviembre de 2023];18(11):1106-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709159/>

20. López-Camacho PY, Guzmán-Hernández RNH, González VHH, Días E, García-Sierra F, Basurto-Islas G. Investigación y terapias en la enfermedad de Alzheimer basadas en beta amiloide y tau. Arch Neurocienc (Mex) [Internet]. 2017 [citado 10 de noviembre de 2023];22(2):72-88. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2017/ane172g.pdf>
21. Gouras GK, Olsson TT, Hansson O. β -amyloid Peptides and Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. Neurotherapeutics [Internet]. 2015 [citado 9 de noviembre de 2023];12(1):3-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0313-y>
22. Eftekharzadeh B, Daigle JG, Kapinos LE, Coyne A, Schiantarelli J, Carlomagno Y, et al. Tau Protein Disrupts Nucleocytoplasmic Transport in Alzheimer's Disease. Neuron [Internet]. 2018 [citado 9 de noviembre de 2023];99(5):925-940.e7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627318306378>
23. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomedicine [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2023];14:5541-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650620/>
24. de Wilde MC, Overk CR, Sijben JW, Masliah E. Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability. Alzheimers Dement [Internet]. 2016 [citado 9 de noviembre de 2023];12(6):633-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526015030290>
25. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. Alzheimers Dement [Internet]. 2016 [citado 9 de noviembre de 2023];12(6):719-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526016301856>

26. García-Morales V, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M, et al. Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines* [Internet]. 2021 [citado 9 de noviembre de 2023];9(12):1910. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/12/1910>
27. Gutiérrez Rodríguez J, Guzmán Gutiérrez G. Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *REGG* [Internet]. 2017 [citado 10 de noviembre de 2023];52:3-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X18300726>
28. Lacerda IB, Santos RL, Belfort T, Neto JPS, Dourado MCN. Patterns of discrepancies in different objects of awareness in mild and moderate Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2023];24(5):789-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1544219>
29. Schilling LP, Balthazar MLF, Radanovic M, Forlenza OV, Silagi ML, Smid J, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement neuropsychol* [Internet]. septiembre de 2022 [citado 10 de noviembre de 2023];16(3 suppl 1):25-39. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642022000400025&tlng=en
30. González Vaca J, García Hernández M, Tortosa i Moreno A. El dolor en personas con demencia moderada o severa: revisión narrativa. *Gerokomos* [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2023];31(3):144-8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1134-928X2020000300144&lng=es&nrm=iso&tlng=pt

31. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2019 [citado 10 de noviembre de 2023];15(7):888-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526019300846>
32. Xu Y, Lavrencic L, Radford K, Booth A, Yoshimura S, Anstey KJ, et al. Systematic review of coexistent epileptic seizures and Alzheimer's disease: Incidence and prevalence. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2021 [citado 10 de noviembre de 2023];69(7):2011-20. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.17101>
33. Custodio N, Becerra-Becerra Y, Alva-Diaz C, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, et al. Validación y precisión de la escala de deterioro global (GDS) para establecer severidad de demencia en una población de Lima. *CES Medicina* [Internet]. 2017 [citado 10 de noviembre de 2023];31(1):14-26. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-87052017000100014&lng=en&nrm=iso&tlng=es
34. Parker B, Price C. Global Deterioration Scale. Springer Nature Switzerland [Internet]. 2019; Disponible en: https://www.researchgate.net/deref/https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.1007%2F978-3-319-69892-2_697-1?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19
35. Alzheimers Association. The Seven Stages of Alzheimer's [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://act.alz.org/site/DocServer/sevenstages.pdf?docID=16881>

36. Cuesta C, Cossini F, Politis D. Enfermedad de Alzheimer ¿cómo impacta la reserva cognitiva en el curso de la enfermedad? XII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XXVII Jornadas de Investigación XVI Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR II Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional II Encuentro de Musicoterapia Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2020 [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://www.aacademica.org/000-007/337.pdf>
37. Toro Paca MJ, Parra Parra DR, Pacheco Mena NV, Alvarado Galarza AG. Enfermedad de Alzheimer. RECIMUNDO [Internet]. 2022 [citado 10 de noviembre de 2023];6(4):68-76. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/1816>
38. Hurtado Oliva J. Evaluación neuropsicológica de la memoria semántica en demencia presenil y declive cognitivo atípico: ¿estamos preparados? Rev Chil Neuro-Psiquiat [Internet]. 2019 [citado 10 de noviembre de 2023];14(1 (Agosto)):43-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7855460>
39. Ivanova O, García Meilán JJ, Martínez-Nicolás I, Llorente TE, Ivanova O, García Meilán JJ, et al. La habilidad léxico-semántica en la Enfermedad de Alzheimer: Un estudio de la fluidez verbal con categorías semánticas. Rev Signos [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2023];53(102):319-42. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0718-09342020000100319&lng=es&nrm=iso&tlng=en
40. Luján Aguilar D. Deterioro de la memoria semántica en la enfermedad del Alzheimer: alteraciones semántico-categorial. [Internet]. Tesis de Pregrado, Universidad de la Laguna; 2019 [citado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/14648>

41. Gómez García C, Pérez Lancho MC. Demencia frontotemporal: programa de intervención psicológica en afasia progresiva primaria fluente. Revista INFAD de Psicología [Internet]. 2019 [citado 10 de noviembre de 2023];1(1):297. Disponible en: <http://infad.eu/RevistaINFAD/OJS/index.php/IJODAEP/article/view/1426>
42. Hermoso C. Detección de síntomas psiquiátricos y trastornos del comportamiento en pacientes con demencia. Utilidad de la versión española del Cambridge Behavioural Inventory - Revised (CBI - R) [Internet]. Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza; 2022 [citado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/112196>
43. Llibre-Rodriguez J de J, Gutiérrez Herrera R, Guerra Hernández MA. Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. junio de 2022 [citado 10 de noviembre de 2023];21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2022000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
44. National Institute on Aging. National Institute on Aging. 2021 [citado 11 de noviembre de 2023]. ¿Cómo se trata la enfermedad de Alzheimer? Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/medicamentos-enfermedad-alzheimer>
45. Garcia Cobo P. Enfermedad de Alzheimer y salud mental [Internet]. Tesis de Pregrado, Universidad de Cantabria; 2022. Disponible en: https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/25016/2022_Garc%C3%ADaCoboP.pdf?sequence=1
46. Botero-Rodríguez F, López Figueroa C, Moreno-Contreras J. Evaluación de síntomas neuropsiquiátricos para la detección temprana de trastorno neurocognoscitivo. ANC [Internet]. 2023 [citado 10 de noviembre de 2023];39(1):51-6. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-87482023000100051&lng=en&nrm=iso&tlng=es

47. Cañas-Lucendo M, Perea-Bartolomé MaV, Ladera-Fernández V. Trastornos neuroconductuales en la demencia tipo Alzheimer. *Ter Psicol* [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2023];38(2):223-42. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48082020000200223&lng=en&nrm=iso&tlng=en

48. Lozano S, Rodríguez Y. Evaluación de síntomas psicológicos y conductuales en la demencia tipo Alzheimer. Estudio de revisión. *Rev Iberoam Neur* [Internet]. 2021;14(1):58-70. Disponible en: <https://neuropsychologylearning.com/wp-content/uploads/pdf/pdf-revista-vol4/vol4-n1-5-18ene21.pdf>

49. Pierre Tible O, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2017 [citado 10 de noviembre de 2023];10(8):297-309. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1756285617712979>

50. Weldemichael DA, Grossberg GT. Circadian Rhythm Disturbances in Patients with Alzheimer's Disease: A Review. *Int J Alzheimers Dis* [Internet]. 2010 [citado 10 de noviembre de 2023];2010:e716453. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijad/2010/716453/>

51. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet* [Internet]. 2017 [citado 10 de noviembre de 2023];16(4):311-22. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(17\)30044-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(17)30044-3/fulltext)

52. Castro-Suarez S, Guevara-Silva E, Lira D, Mar M, Herrera-Pérez E, Núñez del Prado L, et al. Crisis epilépticas en la demencia de la enfermedad de Alzheimer. RNP [Internet]. 2015 [citado 10 de noviembre de 2023];78(2):86-92. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-85972015000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
53. Fasgel M, Ponjoan A, Blanch J, Alves L, Martí R, Comas M, et al. Efecto de la edad y el sexo en los factores asociados a la demencia. Rev Neurol [Internet]. 2021 [citado 10 de noviembre de 2023];73(12). Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/articulo/2021301>
54. Kai K, Hashimoto M, Amano K, Tanaka H, Fukuhara R, Ikeda M. Relationship between Eating Disturbance and Dementia Severity in Patients with Alzheimer's Disease. PLoS One [Internet]. 2015 [citado 10 de noviembre de 2023];10(8):e0133666. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4534398/>
55. García González S. Desarrollo de un método de diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer mediante el uso combinado de marcadores cognitivos y biológicos [Internet]. Tesis Doctoral, Universidad de Oviedo; 2020. Disponible en: https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/60355/TD_SaraGarciaGonzalez.pdf?sequence=1
56. Bozgeyik G, Ipekcioglu D, Yazar MS, Inem MC. Behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease associated with caregiver burden and depression. Psychiatr Clin Psychopharmacol [Internet]. 2019 [citado 11 de noviembre de 2023];29(4):656-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1541646>
57. Delfino LL, Komatsu RS, Komatsu C, Neri AL, Cachioni M. Dementia management strategies associated with neuropsychiatric symptoms of elderly people with Alzheimer's

disease. *Dementia* [Internet]. 2019 [citado 11 de noviembre de 2023];18(7-8):2747-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1471301218759233>

58. Billmann A, Ferri Pezzini M, Poeta J. Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano no Desenvolvimento da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática. *PSSA* [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2023];12(2):141-53. Disponible en: <https://pssaucdb.emnuvens.com.br/pssa/article/view/927>

59. López-Cuevas R, Baquero-Toledo M, Cuevas-Jiménez A, Martín-Ibáñez N, Pascual-Costa R, Moreno-Monedero MJ, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. *Neurología (English Edition)* [Internet]. 2023 [citado 11 de noviembre de 2023];38(4):262-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173580823000068>

60. Koppel J, Acker C, Davies P, Lopez OL, Jimenez H, Azose M, et al. Psychotic Alzheimer's disease is associated with gender-specific tau phosphorylation abnormalities. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2014 [citado 11 de noviembre de 2023];35(9):2021-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458014002371>

61. Ashton NJ, Janelidze S, Al Khleifat A, Leuzy A, van der Ende EL, Karikari TK, et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2023];12(1):3400. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23620-z>

62. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal TA, Lussier F, et al. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurology* [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2023];78(12):1471-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671>

63. National Institute on Aging. National Institute on Aging. 2021 [citado 11 de noviembre de 2023]. ¿Cómo se trata la enfermedad de Alzheimer? Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/medicamentos-enfermedad-alzheimer>
64. López Locanto Ó. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Arch Med Interna [Internet]. 2015 [citado 11 de noviembre de 2023];37(2):61-7. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-423X2015000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
65. Ahunca Velásquez LF. Más allá del deterioro cognitivo: síntomas neuropsiquiátricos en demencias neurodegenerativas. RCP [Internet]. 2017 [citado 11 de noviembre de 2023];46:51-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74502017000500051&lng=en&nrm=iso&tlng=es
66. Matziorinis AM, Flo BK, Skouras S, Dahle K, Henriksen A, Hausmann F, et al. A 12-month randomised pilot trial of the Alzheimer's and music therapy study: a feasibility assessment of music therapy and physical activity in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Pilot Feasibility Stud [Internet]. 2023 [citado 11 de noviembre de 2023];9:61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10114372/>
67. Gonçalves Gonçalo AM, Vieira-Coelho MA. The effects of trazodone on human cognition: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2023];77(11):1623-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8182348/>
68. Ashford JW. Treatment of Alzheimer's Disease: Trazodone, Sleep, Serotonin, Norepinephrine, and Future Directions. J Alzheimers Dis [Internet]. 2019 [citado 11 de noviembre de 2023];67(3):923-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6398534/>

69. Correia AS, Vale N. Antidepressants in Alzheimer's Disease: A Focus on the Role of Mirtazapine. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2023];14(9):930. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467729/>
70. Mdawar B, Ghossoub E, Khoury R. Selective serotonin reuptake inhibitors and Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* [Internet]. 2019 [citado 11 de noviembre de 2023];15(1):41-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862425/>
71. Čolović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2013 [citado 11 de noviembre de 2023];11(3):315-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648782/>
72. Ruangritchankul S, Chantharit P, Srisuma S, Gray LC. Adverse Drug Reactions of Acetylcholinesterase Inhibitors in Older People Living with Dementia: A Comprehensive Literature Review. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2023];17:927-49. Disponible en: <https://www.dovepress.com/adverse-drug-reactions-of-acetylcholinesterase-inhibitors-in-older-peo-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
73. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2023];12:1179573520907397. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
74. Young S, Chung E, Chen MA. Cardiovascular Complications of Acetylcholinesterase Inhibitors in Patients with Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Ann Geriatr Med Res* [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2023];25(3):170-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8497945/>

75. Ramanan VK, Armstrong MJ, Choudhury P, Coerver KA, Hamilton RH, Klein BC, et al. Anti-amyloid Monoclonal Antibody Therapy for Alzheimer Disease: Emerging Issues in Neurology. *Neurology* [Internet]. 2023 [citado 11 de noviembre de 2023];101(19):842-52. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/101/19/842>
76. Van Dyck CH. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado 11 de noviembre de 2023];83(4):311-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767539/>
77. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, Lord A, Laudon H, Sjö Dahl J, et al. The Murine Version of BAN2401 (mAb158) Selectively Reduces Amyloid- β Protofibrils in Brain and Cerebrospinal Fluid of tg-ArcSwe Mice. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2015 [citado 11 de noviembre de 2023];43(2):575-88. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad140741>
78. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, Reyderman L, Kanekiyo M, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2022 [citado 11 de noviembre de 2023];14:191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9768996/>
79. Pérez-Martínez DA. Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer: ¿realmente estamos ante un cambio en el pronóstico de la enfermedad? *Rev Neurol* [Internet]. 2023 [citado 11 de noviembre de 2023];76(6):185-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10364063/>
80. Knopman DS. Lecanemab reduces brain amyloid- β and delays cognitive worsening. *Cell Rep Med* [Internet]. 2023 [citado 17 de noviembre de 2023];4(3):100982. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36948153/>

81. Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, 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 11 de noviembre de 2023];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2023.1169499>
82. Tahami Monfared AA, Ye W, Sardesai A, Folse H, Chavan A, Aruffo E, et al. A Path to Improved Alzheimer's Care: Simulating Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease from the CLARITY AD Trial. *Neurol Ther* [Internet]. 2023 [citado 11 de noviembre de 2023];12(3):863-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00473-w>
83. Abril P. Terapia para la enfermedad de Alzheimer basada en anticuerpos monoclonales ANTI-A β [Internet]. Tesis de Pregrado, Universitas Miguel Hernández; 2023 [citado 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/29891/1/TFG%20PABLO%20ABRIL%20SEGURA.pdf>
84. Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 [citado 17 de noviembre de 2023];14:870517. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.870517>
85. Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, Berry S, et al. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2022 [citado 17 de noviembre de 2023];14(1):182. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01129-x>
86. Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-

economical aspects. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2022 [citado 17 de noviembre de 2023];178(10):1011-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.06.012>

87. Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Scarpini E, Galimberti D. Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado 17 de noviembre de 2023];24(18):13900. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/18/13900>

88. Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, Chavan A, Zhang Q. Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling. *Neurol Ther* [Internet]. 2022 [citado 17 de noviembre de 2023];11(2):863-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00350-y>

89. Chowdhury S, Chowdhury NS. Novel anti-amyloid-beta (A β) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2023;37. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03946320231209839>

90. Jönsson L, Wimo A, Handels R, Johansson G, Boada M, Engelborghs S, et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur* [Internet]. 2023;29:100657. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100657>

91. Lacorte E, Ancidoni A, Zaccaria V, Remoli G, Tariciotti L, Bellomo G, et al. Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Clinical Trials. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2022 [citado 17 de noviembre de 2023];87(1):101-29. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/JAD-220046>

92. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2021 [citado 17 de noviembre de 2023];13(1):80. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>

93. Cohen S, van Dyck CH, Gee M, Doherty T, Kanekiyo M, Dhadda S, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 2023 [citado 17 de noviembre de 2023];10(4):771-7. Disponible en: <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.123>

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Paula Leticia Peralta Parra portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0953012333** En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Lecanemab nueva opción terapéutica en la enfermedad de alzhéimer precoz”** 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 éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 19 de marzo de 2024


.....

Paula Leticia Peralta Parra
C.I. **0953012333**