



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-BETA
AMILOIDE PARA EL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON
ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

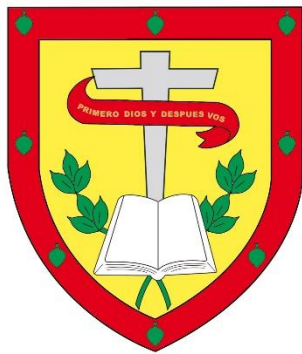
AUTOR: FREDY ALEXANDER MEDINA SARANGO

DIRECTOR: DRA. SARA ELIZABETH BRAVO SALINAS

AZOGUES – ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-BETA
AMILOIDE PARA EL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON
ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

AUTOR: FREDY ALEXANDER MEDINA SARANGO

DIRECTOR: DRA. SARA ELIZABETH BRAVO SALINAS

AZOGUES – ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Fredy Alexander Medina Sarango portador de la cédula de ciudadanía N° **1106207572**. Declaro ser el autor de la obra: **"Eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide para el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer: revisión sistemática"**, 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.

Azogues, **22 de julio de 2025**


F:

Fredy Alexander Medina Sarango

C.I. **1106207572**

De mi consideración

Yo, **Dra. Sara Elizabeth Bravo Salinas**, certifico que el presente trabajo, denominado **“Eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide para el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer: revisión sistemática”**, realizado por: Fredy Alexander Medina Sarango con documento de identificación: 1106207572 previo a la obtención de título de Médico ha sido asesorado, orientado, supervisado y revisado durante su ejecución bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal

Azogues, **22 de julio de 2025**


 Universidad
Católica
de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Dra. Sara Bravo Salinas
CENTRO DE INVESTIGACIÓN

F:
Dra. Sara Elizabeth Bravo Salinas
DIRECTOR/TUTOR

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud a Dios, a la Virgen y a la madre tierra, que con su santo cobijar me protegen y guían por el camino del bien, además, por haberme otorgado una familia maravillosa José, Juana, Zoila, Luis, Jaime, Verónica, José y mis hermanos fallecidos, quiénes fueron el pilar fundamental desde el primer día de vida universitaria. A mi alma mater, Universidad Católica de Cuenca sede Azogues, por abrirme las puertas y a todo el personal quiénes fueron los guías principales en el camino educativo, gracias por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y amistad, de manera especial mi más sincero agradecimiento a mi tutora Dra Sara Elizabeth Bravo Salinas por su importante aporte, participación activa, dirección, conocimiento y enseñanza permitió el desarrollo de este trabajo.

DEDICATORIA

A mi Dios y a la Virgen Santísima quienes supieron guiarme por el camino del bien, me colmaron de fuerzas para seguir adelante y afrontar cada obstáculo y adversidad sin desfallecer.

Lleno de amor y regocijo, dedico esta tesis a cada uno de mis seres queridos, quiénes han sido un pilar fundamental en todo este proceso a través de oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona.

A mis padres amados, José y Juana que con su amor, carácter, comprensión, perseverancia, consejos y sobre todo apoyo incondicional en los momentos más difíciles me han dado fuerza para no rendirme y conseguir mis objetivos y gracias a ellos soy lo que soy.

A mis hermanos Zoila, Luis, Jaime, Verónica, José y mis hermanos (+) que a pesar de la distancia nunca me abandonaron, son mis compañeros de vida, mi fortaleza y mi hombro donde siempre podre apoyarme.

A mis abuelitos maternos Carmen (+), Francisco (+) y mis abuelitos paternos María (+), Manuel de Jesús (+) que desde el cielo me guían y me cuidan, a mis tíos y tías que con su ejemplo de superación y amor incondicional nunca me abandonaron.

A mi novia Nancy que estuvo en los momentos buenos y difíciles de mi vida, quién supo extender su mano y nunca soltarme, te llevo en mi corazón.

¡Sin ustedes no sería posible todo esto!

Eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide para el deterioro cognitivo en
pacientes con Alzheimer: revisión sistemática

Fredy Alexander Medina Sarango, Sara Elizabeth Bravo Salinas

Universidad Católica de Cuenca, famedinas72@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: El Alzheimer es la principal causa de demencia a nivel mundial y afecta a más de 44 millones de personas. Su incidencia aumenta con la edad. La EA genera cargas económicas y sociales significativas, además, los tratamientos tradicionales tienen eficacia limitada. **Objetivo:** Comparar la eficacia entre los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide para el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer. **Metodología:** Revisión sistemática de diseño descriptivo, comparativo y cualitativo sobre con base en PRISMA 2020. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Scopus, Science Direct y Springer Link. **Resultados:** Se incluyeron 14 ensayos clínicos aleatorizados con 13905 pacientes estudiados. **Conclusiones:** Los anticuerpos monoclonales están indicados en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, y no se consideran como tratamiento de primera línea. Su beneficio es de ralentizar el deterioro cognitivo al reducir la carga amiloide cerebral, sin embargo, los riesgos son muy altos de desarrollar ARIA. Lecanemab y donanemab demostraron mejor desempeño en la reducción de carga amiloide y ralentización del deterioro cognitivo frente a aducanumab, gantenerumab y solanezumab, evidenciado mediante las escalas: ADAS-COG, CDR-SB, ADCOMS, que evalúan de deterioro cognitivo.

Palabras clave: Alzheimer, anti-beta amiloide (A β), anticuerpo monoclonal

ABSTRACT

Key words: Background: Alzheimer’s Disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide and affects more than 44 million people. Its incidence increases with age. AD generates significant economic and social burdens, and traditional treatments have limited efficacy. **Objective:** To compare the efficacy of anti-beta amyloid monoclonal antibodies for cognitive impairment in patients with Alzheimer’s disease. **Methods:** Systematic review of descriptive, comparative, and qualitative designs based on PRISMA 2020 guidelines. The databases used were PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Springer Link. **Results:** Fourteen randomized clinical trials involving 13,905 patients were included. **Conclusions:** Monoclonal antibodies are indicated in the early stages of Alzheimer’s disease and are not considered first-line treatment. Their benefit is to slow cognitive decline by reducing cerebral amyloid burden; however, the risks of developing amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) are very high. Lecanemab and donanemab demonstrated better performance in reducing amyloid burden and decelerating cognitive decline compared to aducanumab, gantenerumab, and solanezumab, as evidenced by the ADAS-COG, CDR-SB, and ADCOMS scales, which assess cognitive decline.

Keywords: Alzheimer’s disease, anti-beta amyloid (A β), monoclonal antibody

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	6
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	21
LIMITACIONES	27
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
TABLA DE SIGLAS	33

INTRODUCCIÓN

La demencia es una de las principales cargas de enfermedad en el mundo y afecta a casi 52 millones de personas, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA) la primera causa de demencia en un 60% a 70% de los casos. La EA es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y sin cura que se caracteriza por deterioro cognitivo progresivo, que comienza con disminución de la memoria a corto y largo plazo e influye en las funciones diarias, induce cambios en la personalidad y genera conductas problemáticas. En fases avanzadas, la EA genera demencia y afecta la funcionalidad vital de quien la padece (1–3).

En la actualidad, 44 millones de personas tienen EA a nivel mundial, el 10% de la población de más de 65 años lo padece, de estos, casi dos tercios son mujeres y el porcentaje se duplica según la edad, siendo de 20% entre los 65 a 74 años, 13% entre los 75 a 84 años y 33,3% en individuos de 85 años o más. La EA y otro tipo de demencias afectan de manera desproporcionada a afroamericanos e hispanos en comparación con la raza blanca (3,4).

En China existen 6 millones de pacientes con EA y se espera que esta cifra sea superior a 10 millones para 2050 (5). A nivel mundial el número de casos de esta enfermedad va en aumento, con 8 millones de casos diagnosticados cada año, se espera que esta cifra se duplique cada 20 años, alcanzando los 66 millones en 2030 y los 115 millones en 2050 (6). Además, el Alzheimer es la primera causa de discapacidad en adultos mayores y la séptima causa de muerte a nivel mundial (7).

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia en América Latina, con una prevalencia estimada de 8,5% en la población general, una de las más altas del mundo (8). La incidencia de esta patología aumenta con la edad, siendo de 1,5 casos por cada mil personas al año a partir de los 65 años y llegando a 69,2 casos por cada mil personas al año a partir de la novena década de vida (9).

En Ecuador, los datos específicos sobre la incidencia y prevalencia de la EA son limitados. Aproximadamente entre 80 y 100 mil individuos padecen algún tipo de demencia en este país. Sin embargo, se estima que los trastornos neurocognitivos, principalmente debido a la EA, representan más del 50% de la carga de enfermedades en adultos mayores hacia los 80 años (10).

Un estudio en la provincia de Pichincha indicó que la prevalencia de demencia en personas mayores de 65 años varía entre el 5% y el 14.9%, incrementándose con la edad (8). Por otra parte, un estudio realizado en Cuenca reportó una prevalencia de demencia en adultos mayores de 24 por cada 1000 atendidos, correspondiendo a un 2,4%. Este mismo estudio especificó que el 42,8% de las personas atendidas entre 85 y 90 años padecían Alzheimer, predominando la enfermedad en el sexo femenino con un 57,4% (9).

La atención de la demencia tiene una carga significativa a nivel económico y social para el sistema de salud, representando más de 300 mil millones de dólares en gastos durante 2023 y una carga para más de 11 millones de cuidadores en los Estados Unidos que brindan sus servicios de manera no remunerada. Durante 2010, el costo global de la enfermedad de Alzheimer fue de 604 mil millones de dólares y para 2015, esta suma incrementó a 818 mil millones, es decir, un aumento de 35 % en cinco años (11).

Debido al envejecimiento mundial de la población y la edad como principal factor de riesgo para EA, la incidencia de esta patología va en escalada, lo cual supone un gran desafío para la salud pública y para la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Durante muchos años, los investigadores han intentado encontrar un tratamiento completamente efectivo sin éxito (2).

Las opciones de tratamiento tradicionales se han enfocado en inhibir las funciones neuronales de los receptores de la enzima acetilcolinesterasa y del N-metil-D-aspartato (NMDA), con resultados limitados. Actualmente, existe la necesidad de desarrollar terapias enfocadas específicamente en las causas de EA, como la acumulación de placas de β amiloide. Por esta razón, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) dispuso la aprobación de medicamentos modificadores de la EA, entre estos, las llamadas inmunoterapias pasivas contra el β amiloide ($A\beta$) como el aducanumab, lecanemab y donanemab. Esta aprobación se basa en la hipótesis de la cascada amiloide, la cual menciona que la acumulación de $A\beta$ conduce a la hiperfosforilación de tau y esto a su vez genera muerte neuronal y deterioro cognitivo (1,2).

A pesar de las múltiples investigaciones, los tratamientos tradicionales ofrecen solo un alivio sintomático limitado, evidenciando la necesidad urgente de terapias dirigidas a los mecanismos patogénicos subyacentes, como la acumulación de placas de β -amiloide. Con estos antecedentes, planteamos la siguiente pregunta de investigación en pacientes con Alzheimer en etapa temprana, ¿Los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide nuevos (Donanemab y Lecanemab) son más eficaces en reducir la progresión de la enfermedad y mejorar la función

cognitiva en comparación con los anticuerpos monoclonales más antiguos (Aducanumab, Solanezumab y Gantenerumab)? (7,12).

La inmunoterapia pasiva es una de las estrategias más desarrolladas por los investigadores para el tratamiento de la EA. Los primeros anticuerpos monoclonales fueron desarrollados durante la primera década de los 2000, entre estos: solanezumab, gantenerumab desarrollados a partir de 2010 y aducanumab desarrollado desde 2015. De estos, solo aducanumab fue aprobado por la FDA en 2021 para el tratamiento de Alzheimer. Gantenerumab es un anticuerpo monoclonal desarrollado para eliminar placas amiloides en el cerebro, dirigido al tratamiento del Alzheimer. Aun en ensayos de fase III, se administra subcutáneamente y su principal complicación es ARIA. Solanezumab, creado por Eli Lilly, busca aclarar beta amiloide soluble para ralentizar el Alzheimer; sin embargo, fue discontinuado tras resultados clínicos desfavorables. Aducanumab (Aduhelm), aprobado en 2021 por la FDA, también apunta a beta amiloide y fue el primer tratamiento aprobado en años (13–16).

El donanemab y el lecanemab son anticuerpos monoclonales humanizados anti-amiloide de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) que han demostrado resultados positivos en el tratamiento de EA. Estos son los fármacos más actuales desarrollados para el tratamiento de EA. El donanemab actúa dirigiéndose al péptido amiloide piroglutamato truncado N-en la posición 3 (N3pG), un culpable específico de la neurodegeneración relacionada con el A β , deteniendo la progresión destructiva de la enfermedad. El lecanemab se une eficazmente a las protofibrillas del péptido beta-amiloide, promoviendo su eliminación mediante de mecanismos inmunitarios naturales. En estos tratamientos, los pacientes deben tener patología amiloide demostrada con tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide o pruebas de líquido cefalorraquídeo (2,6,17).

La seguridad de los anticuerpos monoclonales, lecanemab presenta una menor incidencia de ARIA en comparación con Donanemab y Aducanumab, aunque sigue existiendo un riesgo significativo de efectos secundarios.

La revisión sistemática y metanálisis de Arroyo-Pacheco et al. (2), buscó examinar el uso actual y la seguridad de Lecanemab en el tratamiento de EA. Los resultados de metanálisis demostraron que Lecanemab ralentizó la progresión del deterioro cognitivo medido por CDR-SB, ADCOMS y ADAS-COG, y redujo significativamente la carga de amiloide en la PET en centiloides, a pesar de esto, se relacionó con mayor riesgo de ARIA-E y ARIA-H

El metanálisis de Villain, Planche y Levy (18), buscó evidenciar la eficacia clínica y seguridad de los grupos de dosis más altas de ensayos de fase 3 con aducanumab y ensayos de fase 2 con donanemab y lecanemab. El estudio arrojó que existe un efecto clínico estadísticamente significativo sobre el deterioro cognitivo después de 18 meses medido con CDR-SB con una $p=0,04$. Sin embargo, los medicamentos incrementaron la aparición de ARIA-E con una $p<0,0001$ y ARIA-H $p=0,0002$, además, se reportó 7/1321 casos de ARIA grave y sintomática con dosis altas versus 0/1446 en grupos placebo con $p=0,04$. Es decir, en cada caso es necesario individualizar la relación riesgo beneficio de la inmunoterapia, sin embargo, su efectividad clínica es innegable.

La revisión sistemática y metanálisis de red de Qiao et al. (19), buscó comparar la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales para el deterioro cognitivo en la EA. El estudio incluyó 33 ensayos clínicos aleatorizados con 21.087 pacientes, con ocho anticuerpos monoclonales distintos. Aducanumab fue el medicamento con más probabilidades de lograr mejor efecto terapéutico según la mejoría de los puntajes del Mini-Mental State Examination (MMSE) con 87,01% y de la Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SB) con un 99,7%.

En el estudio previamente mencionado, donanemab demostró funcionar mejor que las otras terapias en la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-COG) con un 88,5% y la relación de valor de captación por tomografía por emisión de positrones (PET) en un 99%. Lecanemab demostró ser la forma más prometedora de ralentizar la disminución de la puntuación del Estudio Cooperativo de la Vida Diaria de la Enfermedad de Alzheimer (ADCS-ADL) con una mejoría del 87,24%. Sobre los efectos adversos, gantenerumab presentó el menor potencial de eventos adversos, mientras que lecanemab fue el que causa más eventos (19).

Por otra parte, solanezumab tuvo la incidencia más baja de ARIA-E y ARIA-H dentro de todas las inmunoterapias incluidas. Según el metanálisis, el aducanumab fue el que tuvo más probabilidades de lograr mejoras significativas en diferentes evaluaciones cognitivas y clínicas (MMSE y CDR-), seguido de donanemab (ADAS-COG y PET-SUVr) y lecanemab (ADCS-ADL) (19).

La reciente aprobación por la FDA de medicamentos modificadores de la enfermedad, como las inmunoterapias pasivas contra el β -amiloide, representa un gran avance en el tratamiento de la EA. Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia comparativa de estos nuevos medicamentos es limitada y dispersa. La elaboración de esta revisión sistemática se basa en la necesidad de proporcionar claridad científica y guiar la toma de decisiones clínicas respecto a los

medicamentos antiguos y a los nuevos. Este análisis permitirá determinar cuál de estas terapias es más efectiva para ralentizar la progresión del deterioro cognitivo y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, el estudio contribuirá a optimizar los recursos de los sistemas de salud que enfrentan desafíos económicos y sociales significativos debido a la creciente carga de la EA.

El estudio “Eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide para el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer. Revisión sistemática” se adapta a las líneas de investigación de la Universidad Católica de Cuenca, específicamente con la línea 12: “Salud y Bienestar por ciclos de vida”, sublínea 13: tecnología e innovación en salud.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide nuevos frente a los antiguos para el tratamiento de Alzheimer a través del análisis del impacto de estos fármacos en el porcentaje de ralentización del deterioro cognitivo evaluado mediante escalas estandarizadas como Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, Clinical Dementia Rating-sum-of-Boxes, Alzheimer's Disease Composite Score.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar los efectos adversos de los medicamentos mencionados sobre los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo la carga de amiloide cerebral (CA PET), tau plasmático y relación A β 42/40.
- Comparar los perfiles de seguridad de los tratamientos, enfocándose en la incidencia de las anormalidades de imagen relacionadas con el amiloide: ARIA-E y ARIA-H.
- Analizar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en esta revisión a través de la herramienta ofimática Review Manager 5.4.1 de Cochrane.

METODOLOGÍA

- Diseño del estudio

Esta investigación es una revisión sistemática de diseño descriptivo, comparativo y cualitativo que se centra en comparar la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide antiguos frente a los actuales para el tratamiento de Alzheimer mediante el análisis sistemático de ensayos clínicos aleatorizados (ECA). La estructura de la revisión se realizó sobre la base de las guías Preferred Reporting Intems for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) del 2020.

Proceso de selección de los estudios

- Criterios de elegibilidad

Se incluirán en esta revisión los ECA que cumplan con los parámetros establecidos por la declaración (P = población; I = intervención; C = comparación; O = resultado):

P: Pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapa temprana.

I: Tratamiento con nuevos anticuerpos monoclonales como Donanemab y Lecanemab.

C: Tratamiento con anticuerpos monoclonales más antiguos como Aducanumab, Solanezumab y Gantenerumab.

O: Ralentización del deterioro cognitivo evaluado a través de las escalas ADAS-COG, CDR-SB y ADCOMS

Criterios de inclusión:

- Investigaciones publicadas durante el período 2015-2024 sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide en el tratamiento de Alzheimer
- Investigaciones publicadas que contengan información sobre anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide en el tratamiento de Alzheimer en revistas indexadas y localizadas a través de bases de datos pertinentes
- Investigaciones en inglés y/o español sobre los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide en el tratamiento de Alzheimer
- Investigaciones de acceso total y gratuito, sobre los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide en el tratamiento de Alzheimer
- Investigaciones cuya población abarque pacientes en fase inicial e intermedia de Alzheimer
- Ensayos clínicos aleatorizados, sobre los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide en el tratamiento de Alzheimer.

Criterios de exclusión:

- Investigaciones que abarquen otro tipo de tratamiento para Alzheimer
- Investigaciones de acceso pagado o incompletas, sobre los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide en el tratamiento de Alzheimer
- Documentos como: tesis, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, guías de práctica clínica, monografías, sobre los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide en el tratamiento de Alzheimer.

Proceso de extracción de los datos

Los datos se obtuvieron mediante la búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados en gestores bibliográficos como: PubMed, Scopus, Science Direct, Springer Link y repositorio de la Universidad Católica de Cuenca. Las características que se evaluaron fueron las siguientes: cumplimiento de criterios de inclusión, cantidad de pacientes intervenidos y de

control, procesos de aleatorización y cegamiento, principales resultados, año de publicación y objetivos pertinentes a esta revisión.

- **Fuentes de información**

Se consideró el acceso a la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca para la recopilación de información y demás recursos que el autor considere pertinente.

- **Estrategias de búsqueda**

Se recolectaron ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, sesgados y no sesgados a través de la búsqueda sistemática de estos gestores bibliográficos de calidad y pertinencia al ámbito médico, entre estos: PubMed, Scopus, Science Direct, Springer Link y repositorio de la Universidad Católica de Cuenca utilizando las palabras clave en español: Alzheimer, anti-beta amiloide, anticuerpo monoclonal y en inglés: Alzheimer disease, anti-amyloid beta (A β), monoclonal antibodies. En todos los casos se utilizará el conector boleano AND.

- **Filtrado Inicial**

- Título: Se revisaron los títulos de las publicaciones encontradas para evaluar su pertinencia.
- Resumen: Los resúmenes de las publicaciones fueron analizados para identificar su alineación con los objetivos de esta revisión.
- Texto completo: Las publicaciones que superaron las fases iniciales fueron examinadas en profundidad para decidir su inclusión en el informe final.

- **Selección de estudio**

- Identificación: Se seleccionaron los ensayos potenciales utilizando las palabras clave especificadas.
- Cribado: Se descartaron los ensayos que no cumplan los criterios de inclusión establecidos.
- Elegibilidad: Los ensayos que pasaron el cribado fueron analizados de manera sistemática, y su inclusión en la revisión dependió de su calidad y nivel de evidencia.
- Inclusión: Se incluyeron ensayos clínicos, tanto aleatorizados como no aleatorizados, que fueron descritos, analizados y discutidos a partir de bases de datos de alto impacto como Scopus, PubMed, Science Direct, Taylor & Francis, Web of Science y Springer Link.

- **Lista de los datos**

OUTCOMES

- ADAS-COG
- CDR-SB
- ADCOMS
- CARGA AMILOIDE EN PET
- ARIA-E
- ARIA-H

Fuentes de financiamiento: Autor

- **Medidas de síntesis**

Para el análisis de la información se emplearon las siguientes medidas de resumen: $p < 0,05$, odds ratio (OR), relative ratio (RR), intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), etc. La síntesis de la información recopilada en los ECA se presentó mediante una tabla resumen que contuvo las principales características de los estudios, entre estas: autor, título, año de publicación, país, dosis del medicamento, resultados y objetivos de los ensayos.

- **Evaluación del sesgo en la publicación**

Esta revisión sistemática utilizó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos Cochrane Review Manager 5.4.1 para analizar de manera independiente la calidad de los ensayos clínicos seleccionados. Este software, desarrollado por Cochrane Collaboration, se basa en estrategias del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), proporcionando recursos que ayudan a los autores a evaluar los conceptos clave que fortalecen la validez interna de sus publicaciones. Es crucial especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulada, ya que evaluar sesgos en la selección de estudios, manejo de datos incompletos, métodos de medición y conflictos de interés garantiza la validez interna y una interpretación sólida de los resultados (20).

Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), se emplean las preguntas recomendadas por el NHLBI:

1. ¿El estudio se describió como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un ECA?
2. ¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, el uso de tareas generadas aleatoriamente)?
3. ¿Se ocultó la asignación de tratamiento (de modo que no se pudieron predecir las asignaciones)?
4. ¿Los participantes del estudio y los proveedores de atención médica estaban ciegos a la asignación de grupos de tratamiento?
5. ¿Las personas que evaluaron los resultados estaban ciegas a las tareas grupales de los participantes?
6. ¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio en cuanto a características importantes que podrían afectar los resultados (p. ej., datos demográficos, factores de riesgo, afecciones comórbidas)?
7. ¿La tasa general de abandono del estudio en el criterio de valoración fue del 20% o menos del número asignado al tratamiento?
8. ¿La tasa diferencial de abandono (entre los grupos de tratamiento) en el criterio de valoración fue de 15 puntos porcentuales o menos?
9. ¿Hubo alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?
10. ¿Se evitaron otras intervenciones o se realizaron intervenciones similares en los grupos (p. ej., tratamientos de base similares)?
11. ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente en todos los participantes del estudio?
12. ¿Informaron los autores que el tamaño de la muestra era lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de poder estadístico?
13. ¿Se informaron los resultados o se analizaron los subgrupos preespecificados (es decir, identificados antes de que se realizaran los análisis)?
14. ¿Se analizaron todos los participantes aleatorizados en el grupo al que se les asignó originalmente, es decir, utilizaron un análisis por intención de tratar?

Imagen 1: Interrogantes para evaluación de calidad de los estudios de intervención controlados

Fuente: NHLBI. Herramientas de evaluación de la calidad del estudio [Internet]. 2021(20)

La figura 1 muestra que la mayoría de los dominios, como la generación de secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, enmascaramiento de participantes y evaluación de desenlaces, presentan bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, en los dominios de datos de desenlaces incompletos, reporte selectivo y "otros sesgos", que predominan con un riesgo poco claro, lo que sugiere falta de información en estos aspectos. Un pequeño porcentaje muestra alto riesgo de sesgo en el dominio de datos incompletos. Esto indica que, aunque los estudios son generalmente fiables, es necesario interpretar los resultados con cautela en los dominios con incertidumbre.

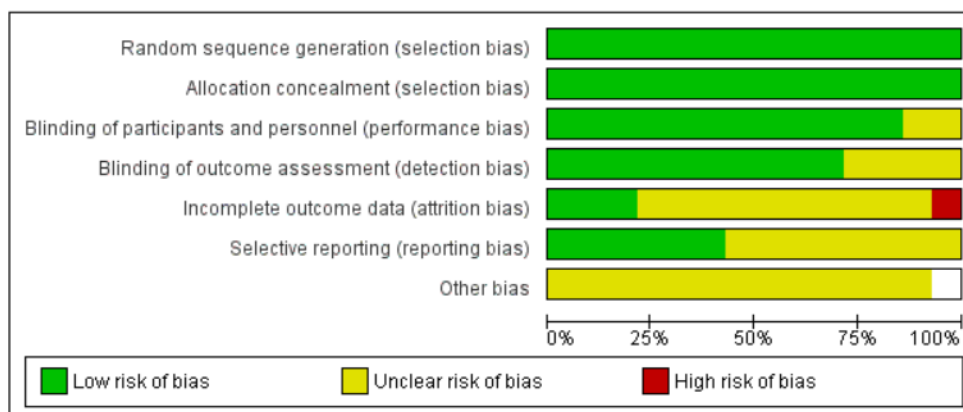


Figura 1: Resumen de riesgo de sesgos

Fuente: Autor

RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados usando las palabras clave, comandos y bases de datos previamente especificadas en la sección metodológica de esta revisión. La búsqueda inicial arrojó 12522 publicaciones, de las cuales 9455 fueron descartadas por registros duplicados. Tras eliminar dichas publicaciones, quedaron 3067 para la fase de cribado. En la fase de cribado, 2755 artículos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión. En la fase de elegibilidad existieron 312 publicaciones, de las cuales, 201 fueron excluidas por no poder ser recuperadas y 97 fueron excluidas por no reportar estimadores de riesgo. Por último, se incluyeron 14 ECA en esta revisión sistemática.

Diagrama de flujo

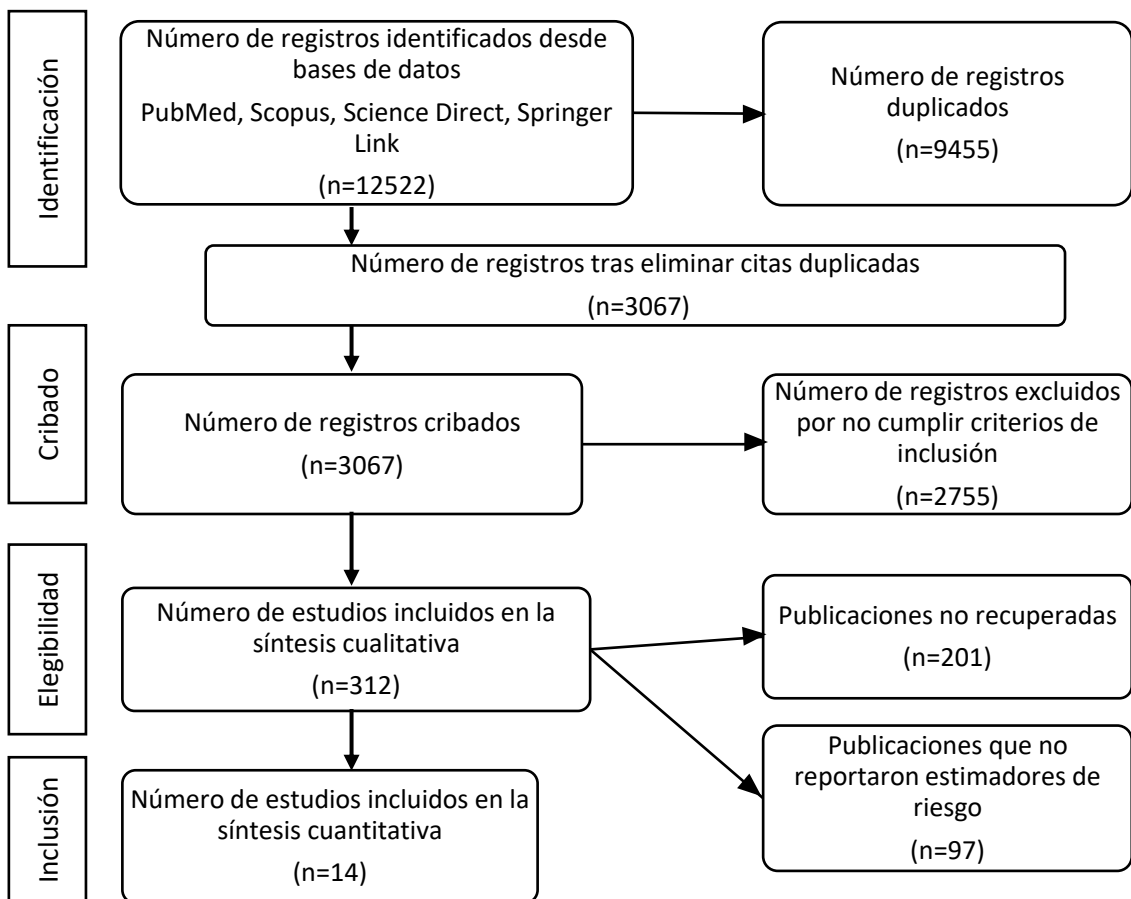


Gráfico 1: Diagrama de Flujo

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión.

N	Autor	Título	País Año	Dosis	Tipo de estudio	Eficacia	Objetivos		
							Ralentización del deterioro cognitivo	Reducción amiloide cerebral y biomarcadores	Efectos adversos
1	Veronika Logovinsk, Andrés Satlin, Robert Lai, et al	Seguridad y tolerabilidad de la BAN2401: un estudio clínico en la enfermedad de Alzheimer con un anticuerpo A β selectivo de protofibrillas	Estados Unidos 2016	0,1 mg/kg dosis única 10mg/kg quincenal por 4 meses	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	BAN2401 fue bien tolerado en todas las dosis.			<p>EA</p> <p>Mareos 8,3%</p> <p>Fatiga 5,6%</p> <p>Sinusitis 5,6%</p> <p>Incidencia de ARIA-E/H = placebo</p>
2	Eric McDade, Jeffrey L. Cummings, Shobha Dhadda, et al.	Lecanemab en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana: resultados detallados sobre los efectos biomarcadores, cognitivos y clínicos de la extensión aleatorizada y abierta del estudio de prueba de concepto de fase 2	Estados Unidos 2022	10 mg/kg quincenal	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	El tratamiento con lecanemab dio lugar a una reducción significativa de las placas amiloides y a una ralentización del deterioro clínico.	<p>↓ de tasa de progresión</p> <p>CdR-SB 11,6%</p> <p>ADCOM 10,1%</p> <p>ADAS-Cog14 10,3%</p> <p>RDC p=0,059</p>	<p>↓ de CA PET</p> <p>65% a 12 meses</p> <p>81% a 18 meses</p> <p>↑ de relación Aβ42/40</p> <p>p=0,109</p> <p>↓ plasma tau181</p> <p>p=0,071</p>	

3	Cristóbal H. van Dyck, Chad J. Swanson, Paul Aisen, et al.	Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer temprana	Estados Unidos 2022	10 mg/kg quincenal	Ensayo fase 3, multicéntrico, doble ciego	Lecanemab redujo los marcadores de amiloide en la enfermedad de Alzheimer temprana y resultó en un deterioro moderadamente menor en las medidas de cognición y función que el placebo a los 18 meses	CDR-SB Dif: -0,45 p<0,001 ADAS-cog14 Dif: -1,44 p<0,001 ADCOMS Dif: -0,050 p<0,001 ASCS-MCI-ADL Dif: 2,0 p<0,001	↓ de AC PET Dif: -59,1	EA Asociadas a la infusión: 26,4% Anomalías CA: 12,6%
4	Chad J. Swanson, Yong Zhang, Shobha Dhadda, et al.	Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase 2b de prueba de concepto en la enfermedad de Alzheimer temprana con lecanemab, un anticuerpo anti-Aβ protofibrilla	Estados Unidos 2021	10 mg/kg quincenal	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	BAN2401-G000-201 no cumplió con el criterio de valoración primario de 12 meses. Sin embargo, los análisis bayesianos y frecuentistas preespecificados a 18 meses demostraron una reducción del amiloide cerebral acompañada de una reducción consistente del deterioro clínico	ADCOMS 64% vs 25% CDR-SB 33% vs 26% ADAS-Cog14 56% vs 47%	↓ AC PET -0,306	Anomalías CA 9,9%

5	Lawrence S. Honig, Jerome Barakos, Shobha Dhadda, et al.	ARIA en pacientes tratados con lecanemab (BAN2401) en un estudio de fase 2 en la enfermedad de Alzheimer temprana	Estados Unidos 2023	10 mg/kg quincenal	Ensayo del Estudio 201 fue doble ciego, controlado con placebo (core) con una extensión abierta (OLE).	Lecanemab puede administrarse sin titulación con una incidencia modesta de ARIA.			ARIA-E <10% ARIA-E en portadores de ApoE4 14,3% Portadores homocigotos 50% Portadores heterocigotos 5,1%
6	S. L. Lowe, C. Duggan Evans, S. Shcherbinin, et al.	Estudio de fase 1b con donanemab (LY3002813) en la enfermedad de Alzheimer: reducción rápida y sostenida del amiloide cerebral medido por imágenes de florbetapir F18	Estados Unidos y Japón 2021	<i>Dosis Únicas</i> 10mg/kg 20 mg/kg 40 mg/kg <i>Dosis múltiples</i> 10mg/kg c2s 10 mg/kg c4s 20 mg/kg c4s	Estudio de fase 1b, ciego al investigador y al paciente, aleatorizado y controlado con placebo.	Las dosis únicas y múltiples de donanemab demostraron una reducción rápida, robusta y sostenida hasta 72 semanas en la placa amiloide cerebral		↓ CA PET con dosis únicas <u>10 mg/kg IV</u> -16,5 centiloides <u>20 mg/kg IV</u> 40,0 centiloides <u>40 mg/kg IV</u> -49,6 centiloides ↓ CA PET con dosis múltiples <u>10 mg/kg c2/s</u> 55,8 centiloides <u>10 mg/kg c4/s</u> -50,2 centiloides <u>20 mg/kg c4/s</u> -58,4 centiloides	EA Edema cerebral vasogénico 19,7% Microhemorragia cerebral 13% Siderosis superficial 4,3%

7	John R. Sims, Jennifer A Zimmer, Cynthia D Evans, et al.	Donanemab en la enfermedad de Alzheimer sintomática temprana El ensayo clínico aleatorizado TRAILBLAZER-ALZ 2	Estados Unidos 2023	700 mg para las primeras 3 dosis y 1400 mg a partir de entonces C4/s durante 72 semanas	Ensayo fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	El tratamiento con donanemab ralentizó significativamente la progresión clínica a las 76 semanas.	ADCS-iADL tau baja/media p<0,001 R=39,9% tau alta P<0,001 R=27,8% ADAS-Cog13 tau baja/media p<0,001 R=32,4% tau alta p<0,001 R= 19,5% MMSE tau baja/media p=0,02 R=22,9% tau alta p=0,01 R=16,1%	↓ CA PET tau baja/media 88,0 centiloides tau alta 87,0 centiloides ↓ Plasma tau127 p<0,001	EA ARIA-E 24% Relacionados con la infusión 8,7%
8	Mark A. Mintun, Albert C. Lo, Cynthia Duggan, et al.	Donanemab en la enfermedad de Alzheimer temprana	Estados Unidos 2021	700 mg tres primeras dosis y 1400 mg IV c4/s durante 72 semanas	Ensayo fase 2	Donanemab dio lugar a una mejor puntuación compuesta para la cognición y para la capacidad de realizar actividades de la vida diaria que el placebo a las 76 semanas	iADRS D: -6,86 P: -10,06 p=0,04	↓ CA PET -84,13 vs 0,93 centiloides	EA ARIA-E 26,7% Relacionados con la infusión 7,6%

9	Stephen Salloway, Martín Farlow, Eric McDade, et al.	Un ensayo de gantenerumab o solanezumab en la enfermedad de Alzheimer hereditaria dominante	Estados Unidos 2021	Gantenerumab 225 mg SC cada 4 semanas a 1200 mg Solanezumab 400 mg IV cada 4 semanas a 1600 mg	Ensayo de plataforma de fase II/III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Gantenerumab y solanezumab no retrasaron el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer hereditaria dominante	Significativos si la probabilidad de que la RCP < 1 superaba 0,981. Tasa de regresión cognitiva (RCP) Gantenerumab p= 0,144 Solanezumab p<0,0001	Gantenerumab vs placebo ↓ CA PET A 2 años p<0,001 A 4 años p<0,001 ↓ 12,7% vs ↑ de 11,6% con placebo ↓ tau LCR A 4 años p<0,001 ↑ LCR Aβ₄₂ A 4 años p<0,001 Solanezumab vs placebo ↑ LCR Aβ₄₂ A 2 y 4 años p<0,001	ARIA-E Gantenerumab 19,2% Solanezumab 0%
10	Lawrence S. Honig, Bruno Vellas, Michael Woodward, et al.	Ensayo de solanezumab para la demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer	Estados Unidos 2018	400 mg cada 4 semanas	Ensayo de fase 3 doble ciego, controlado con placebo	Solanezumab no influyó significativamente en el deterioro cognitivo.	ADAS-cog14 Solanezumab 6,65 Placebo 7,44 P=0,10		
11	RJ Bateman, J Smith, MC Donohue, et al.	Dos ensayos de fase 3 de gantenerumab en la enfermedad de Alzheimer temprana	Estados Unidos & Reino Unido 2023	La dosis se inició con 120 mg cada 4 semanas y se aumentó a 255 mg cada 4 semanas, luego a 510 mg cada 4 semanas y finalmente a	Ensayos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos	El uso de gantenerumab condujo a una menor carga de placa amiloide que el placebo a las 116 semanas, pero no se asoció con un deterioro clínico más lento.	CDR-SB en la semana 116 Graduate I Gantenerumab: 3,35 Placebo: 3,65 p=0,10 Graduate II Gantenerumab: 2,82 Placebo: 3,01 p=0,30	↓ CA PET Graduate I -66,44 Graduate II -56,46	ARIA-E 24,9%

				510 mg cada 2 semanas.					
12	Reisa A Sperling, Michael C Donohue, Rema Raman, et al.	Ensayo de solanezumab en la enfermedad de Alzheimer preclínica	Estados Unidos 2023	Dosis inicial: 400 mg IV cada 4 semanas Dosis ajustada: 1600 mg IV cada 4 semanas	Ensayo de fase 3	El solanezumab no ralentizó el deterioro cognitivo en comparación con el placebo durante un período de 240 semana	PACC a las 240 semanas Solanezumab - 1,43 Placebo -1,13 p=0,26	CA PET Solanezumab ↑ 11,6 Placebo ↑ 19,3	ARIA-E >1% ARIA-H 29,2%
13	Tianle Chen, John O'Gorman, Carmen Castrillo-Viguera, et al.	Resultados de la extensión a largo plazo de PRIME: un ensayo aleatorizado de fase 1b de aducanumab	2024	Aducanumab IV (1, 3, 6 o 10 mg/kg) o placebo cada 4 semanas.	Ensayo clínico aleatorizado de fase 1b, doble ciego	La titulación de la dosis se asoció con una disminución en la incidencia de ARIA-E. Durante 48 meses, el aducanumab disminuyó los niveles de amiloide cerebral Se ralentizó el deterioro clínico	CDR-SB Placebo: 1,87 Aducanumab: 0,63 p<0,05 CDR-SB al año p = 0,07 con 10 mg kg con aducanumab	↓ CA PET A los 6 meses Placebo: -0,005 Aducanumab: -0,205 p<0,0001 A los 12 meses Placebo: -0,003 Aducanumab: -0,268 p<0,0001	ARIA-E 1 mg/kg: 3% 3 mg/kg: 6% 6 mg/kg: 37% 10 mg/kg: 41%

14	Samantha Budd Haeberlein, P.D Aisen, F. Barkhof, et al.	Dos estudios aleatorizados de fase 3 de aducanumab en la enfermedad de Alzheimer temprana	2022	Dosis baja objetivo de 3 o 6 mg/kg Dosis alta objetivo de 10 mg/kg En IV cada 4 semanas durante 76 semanas	Estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos Dos ensayos de fase 3 diseñados de forma idéntica	El perfil de seguridad de aducanumab en EMERGE y ENGAGE fue consistente ENGAGE no cumplió sus criterios de valoración primarios o secundarios, y el grupo de aducanumab de dosis alta de EMERGE cumplió todos los criterios de valoración primarios y secundarios	CDR-SB ENGAGE: Diferencia de 0,03 -0,26 a 0,33; P = 0,833; Aumento del 2% EMERGE: Diferencia de -0,39 para el aducanumab en dosis altas versus placebo 0,69 al -0,09; p= 0,012. Disminución del 22% ADAS COG-13 EMERGE Diferencia de -1,40 frente a placebo. Disminución del 27% P<0,0097	↓ CA PET EMERGE -0,278 p<0,001 ENGAGE -0,232 p<0,001 La reducción de CA PET en ENGAGE fue un 16,5 % menor que en EMERGE en la semana 78.	ARIA E EMERGE Dosis alta 35% Dosis baja 26% ENGAGE Dosis alta 36% Dosis baja 26%
----	---	---	------	--	--	--	--	--	---

Fuente: Investigador

EA: Efectos adversos, CA: Amiloide cerebral, RDC: Ralentización de la clínica, R: Reducción de los síntomas, PET: Tomografía por emisión de protones, CDRS SB: Clinical Dementia Rating-sum-of-Boxes, ADCOM: Alzheimer's Disease Composite Score, iADRS: Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, ADAS COG: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities-Edema, ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage, ADCS-iADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living Inventory, MMSE: Mini-Mental State Examination, PACC: Compuesto Cognitivo Preclínico de Alzheimer.

- **Riesgo de sesgo de los estudios individuales**

La figura 2 ilustra bajo riesgo en los dominios de generación de secuencia aleatoria, ocultación de la asignación y enmascaramiento de participantes y desenlaces. Sin embargo, todos los estudios presentan un riesgo poco claro en los dominios de datos de desenlaces incompletos, reporte selectivo y otros sesgos, lo que indica falta de información suficiente en estas áreas. Además, el estudio de Budd Haeberlein et al.(21), evidenció alto riesgo de sesgo de datos incompletos, esto debido a que un gran porcentaje de pacientes no completó el estudio.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bateman et al. 2023	+	+	?	+	?	+	?
Budd Haeberlein et al. 2022	+	+	+	+	●	+	?
Chen et al. 2024	+	+	+	?	?	+	?
Honig, Vellas, et al. 2018	+	+	+	?	+	+	?
Honig et al. 2023	+	+	+	+	?	?	?
Logovinsky et al. 2016	+	+	+	+	+	?	?
Lowe et al. 2021	+	+	+	+	?	?	?
McDade et al. 2022	+	+	+	+	?	?	?
Mintun et al. 2021	+	+	+	+	?	?	?
Salloway et al. 2021	+	+	?	?	?	+	?
Sims et al. 2023	+	+	+	+	?	?	?
Sperling et al. 2024	+	+	+	?	+	+	?
Swanson et al. 2021	+	+	+	+	?	?	?
Van Dyck et al. 2023	+	+	+	+	?	?	?

Figura 2: Riesgo de sesgos por estudio

Fuente: Autor

Tabla 2. Resultados de la síntesis

Ensayos clínicos aleatorizados	Participantes
Seguridad y tolerabilidad de la BAN2401: un estudio clínico en la enfermedad de Alzheimer con un anticuerpo A β selectivo de protofibrillas	74
Lecanemab en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana: resultados detallados sobre los efectos biomarcadores, cognitivos y clínicos de la extensión aleatorizada y abierta del estudio de prueba de concepto de fase 2	856
Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer temprana	1795
Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase 2b de prueba de concepto en la enfermedad de Alzheimer temprana con lecanemab, un anticuerpo anti-A β protofibrilla	854
ARIA en pacientes tratados con lecanemab (BAN2401) en un estudio de fase 2 en la enfermedad de Alzheimer temprana	856
Estudio de fase 1b con donanemab (LY3002813) en la enfermedad de Alzheimer: reducción rápida y sostenida del amiloide cerebral medido por imágenes de florbetapir F18	61
Donanemab en la enfermedad de Alzheimer sintomática temprana El ensayo clínico aleatorizado TRAILBLAZER-ALZ 2	1736
Donanemab en la enfermedad de Alzheimer temprana	257
Un ensayo de gantenerumab o solanezumab en la enfermedad de Alzheimer hereditaria dominante	144
Ensayo de solanezumab para la demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer	2129
Dos ensayos de fase 3 de gantenerumab en la enfermedad de Alzheimer temprana	1965
Ensayo de solanezumab en la enfermedad de Alzheimer preclínica	1169
Resultados de la extensión a largo plazo de PRIME: un ensayo aleatorizado de fase 1b de aducanumab	197
Dos estudios aleatorizados de fase 3 de aducanumab en la enfermedad de Alzheimer temprana	1812
Total	13905

Fuente: Investigador

La tabla 2 resume ensayos clínicos aleatorizados sobre Lecanemab, Donanemab, Gantenerumab, Solanezumab y Aducanumab en la enfermedad de Alzheimer, con tamaños de muestra que varían desde 61 hasta más de 2000 participantes. Se incluyen estudios en diferentes fases (1b, 2 y 3), con un enfoque en Alzheimer temprano y, en algunos casos, en poblaciones con formas hereditarias de la enfermedad. Lecanemab y Donanemab cuentan con múltiples estudios, lo que sugiere una base de evidencia más sólida en comparación con Aducanumab y Gantenerumab. La variabilidad en el tamaño de los ensayos y sus objetivos puede influir en la interpretación de los resultados, destacando la necesidad de estudios comparativos directos para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de estos tratamientos.

DISCUSIÓN

McDade et al. (22) realizaron un ECA doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que involucró 856 pacientes con EA con la finalidad de demostrar los efectos cognitivos, clínicos y cambios en los biomarcadores del lecanemab. La reducción del amiloide cerebral con el tratamiento con lecanemab, medida por la PET de amiloide Centiloids (CL), se asoció con una ralentización del deterioro clínico medido en el CDR-SB con una $p=0.059$. En el caso de ADCOMS, la relación CL-ESCALA obtuvo una $p=0.079$. Las tasas de progresión de la enfermedad para CDR-SB, ADCOM y ADAS-Cog14 se redujeron en un 11.6, 10.1 y 10.3% por cada reducción de 20 CL en comparación con la PET inicial.

Van Dyck et al. (23), realizaron un ECA fase 3, multicéntrico y doble ciego que involucró 1795 pacientes con EA temprana con evidencia de amiloide en PET. En este estudio, 898 sujetos recibieron lecanemab mientras que 897 recibieron placebo. En el CDR-SB la puntuación media al inicio del estudio fue de 3.2 para ambos grupos. Después de 18 meses de tratamiento, la puntuación fue de 1.21 para lecanemab y 1.66 para placebo, con una diferencia significativa $p<0.001$ a favor del lecanemab. Para otras escalas, el cambio desde el inicio hasta los 18 meses de tratamiento fue a favor del lecanemab con los siguientes valores: para ADAS-cog14, -1.44; $p<0.001$; para ADCOMS, -0.050; $p<0.001$; y para la puntuación ADCS-MCI-ADL, 2.0; $p<0.001$.

Swanson et al. (24), buscaron evaluar la eficacia del lecanemab en el deterioro cognitivo y la demencia leve por EA a través de un ECA doble ciego de diseño de fase 2b. El estudio incluyó 854 pacientes, de los cuales, 609 recibieron lecanemab y 245 recibieron placebo. Lecanemab mostró una reducción dosis dependiente en la escala ADCOMS con 30% menos deterioro clínico en comparación con placebo con una $p = 0.034$. Además, redujo el deterioro clínico evaluado con ADAS-Cog14 a lo largo de 18 meses en un 47% con una $p = 0.017$ en comparación con placebo.

Donanemab es un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para atacar una forma truncada de β -amiloide y está aprobado por la FDA para la EA. Mintun et al. (25), realizaron un ensayo de fase 2 multicéntrico y doble ciego que involucró a 257 pacientes con EA para demostrar la eficacia del donanemab frente al placebo. De los participantes, 137 recibieron donanemab y 126 placebo. La puntuación inicial de iADRS fue de 106 en ambos grupos. El cambio desde el inicio en la puntuación iADRS a las 76 semanas fue de -6.86 con donanemab y de -10.06 con placebo con $p=0.04$

Sims et al. (26), buscaron evidenciar el beneficio clínico del donanemab en la EA sintomática temprana. Los autores realizaron un ECA multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con 1736 participantes asignados al azar; 860 utilizaron donanemab y 876 usaron placebo. El cambio en el puntaje iADRS a las 76 semanas fue de -6.02 para donanemab y -9.27 para placebo, con una diferencia

de 3.25 y $p < 0.001$. Respecto a la puntuación CDR-SB, a las 76 semanas fue de 1.20 para donanemab y 1.88 para placebo, con diferencia de -0.67 y $p < 0.001$.

Budd et al. (21), buscaron evaluar la eficacia y seguridad del aducanumab en la EA temprana mediante el análisis de dos ECA aleatorizados, dobles ciegos, globales y de fase 3: EMERGE Y ENGAGE que involucraron 1638 y 1647 pacientes respectivamente. Todos los pacientes tenían patología amiloide confirmada con PET. La medida de resultado primaria fue el cambio de puntuación en el CDR-SB desde el inicio a la semana 78 de tratamiento. Este criterio se cumplió para el estudio EMERGE con una diferencia en las puntuaciones de -0.39 para aducanumab a dosis altas versus placebo con $p = 0.012$ y reducción del puntaje de dicha escala en un 22%.

Además, en dicho ensayo, otras escalas también experimentaron reducciones significativas con el tratamiento a dosis altas, entre estas: MMSE con diferencia de 0.6, reducción del 18% y $p = 0.049$ y ADAS-Cog 13 con diferencia de -1.40, reducción del 27% y $p = 0.010$. Sin embargo, en el caso del estudio ENGAGE el criterio no se cumplió, ya que la diferencia en la puntuación CDR-SB fue de 0,03 con $p = 0.833$ y aumentó del puntaje de 2%. Otras escalas de evaluación cognitiva tampoco demostraron cambios significativos en este estudio (21).

El ECA PRIME de fase 1b, doble ciego y aleatorizado realizado por Chen et al. (27), buscó demostrar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del fármaco aducanumab en 197 participantes con EA. Para el CDR-SB, el puntaje después del tratamiento fue de 1.87 para placebo y 0.63 para aducanumab con $p < 0.05$, mientras que al año de tratamiento la diferencia fue estadísticamente significativa a favor de aducanumab con $p = 0.07$.

Sperling et al. (28), buscaron probar la efectividad del solanezumab mediante un ensayo de fase 3 en personas con EA preclínica. Un total de 1169 personas se sometieron a aleatorización: 578 fueron asignadas al grupo de solanezumab y 591 al grupo de placebo. El principal criterio de valoración fue el cambio en la puntuación de compuesto cognitivo preclínico de Alzheimer (PACC). A las 240 semanas, el cambio de la puntuación PACC fue de -1.43 en los pacientes tratados con solanezumab versus -1,13 en los tratados con placebo con $p = 0.26$.

El ensayo de fase 3 doble ciego, controlado con placebo de Honig, Vellas, et al. (29), buscó demostrar la efectividad del solanezumab en el tratamiento de EA en pacientes con depósito amiloide demostrado por PET. Se incluyeron 2129 pacientes, de los cuales 1057 fueron asignados para recibir solanezumab y 1072 para recibir placebo. En la puntuación ADAS-Cog 14, el cambio medio de la puntuación desde el inicio fue de 6,65 para solanezumab y 7,44 para placebo, con $p = 0.10$ en la semana 80, estadísticamente no significativo.

Bateman et al. (15), realizaron dos ensayos de fase 3 GRADUATE I y II en pacientes con EA con presencia de placas amiloides evidenciadas con PET o pruebas de LCR para comprobar la eficacia del gantenerumab. Un total de 985 y 980 participantes se inscribieron en los ensayos GRADUATE I y II, respectivamente. Respecto a la escala CDR-SB, el cambio desde el inicio a la semana 116 fue de 3.35 con gantenerumab versus 3.65 con placebo y $p=0.10$ en GRADUATE I. Esta misma escala presentó una diferencia de 2.82 con gantenerumab versus 3.01 con placebo, $p=0.30$ en GRADUATE II.

En el ensayo aleatorizado, controlado con placebo y de múltiples grupos, Salloway et al. (30), buscaron evidenciar la eficacia de gantenerumab y solanezumab en pacientes con EA hereditaria dominante. El criterio de evaluación primario fue la tasa de regresión cognitiva (RCP), la cual se consideraba significativa cuando la RCP < 1 superaba 0.981. En el caso del gantenerumab la RCP tuvo $p=0.144$ y el solanezumab $p<0.001$.

Respecto a la eficacia, lecanemab destaca como la terapia más efectiva. Los ensayos clínicos de fase 2 y 3 de Swanson et al.(24), Van Dyck et al.(23), y McDade et al.(22), evidenciaron reducciones importantes del amiloide cerebral evaluadas con PET más una desaceleración del deterioro clínico. Los cambios visualizados en escalas como CDR-SB, ADAS-Cog14 y ADCOMS muestran una eficacia estadísticamente significativa con $p<0.001$ en gran parte de las variables. Donanemab ha demostrado beneficios clínicos positivos. En los estudios de Mintun et al.(25), y Sims et al.(26), las escalas iADRS y CDR-SB mostraron reducciones estadísticamente significativas. Sin embargo, el tamaño del efecto es menor en comparación con lecanemab.

Por otra parte, aducanumab evidenció un perfil de eficacia controvertido. El estudio EMERGE reportó mejoría significativa de las escalas CDR-SB, MMSE y ADAS-Cog-13 con disminución del deterioro cognitivo entre 18% y 27% con $p<0.05$. A pesar de esto, el estudio ENGANGE no replicó los resultados, observándose inclusive un leve empeoramiento del paciente con el tratamiento. El estudio PRIME sugirió beneficios potenciales; sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra y la breve duración de este, limitan su peso en la evidencia global (21,27).

Sperling et al. (28), y Honig et al.(29), no lograron demostrar la eficacia clínica de Solanezumab, ya que los estudios no evidenciaron reducción significativa del amiloide ni de las escalas de evaluación cognitiva. Respecto al gantenerumab, los estudios GRADUATE I y II mostraron diferencias no significativas en los cambios de puntuación de la escala CDR-SB (15). El ECA de Salloway et al.(30), demostró que, en pacientes con EA hereditaria, gantenerumab no redujo de manera efectiva el deterioro cognitivo.

Las placas amiloides cerebrales son una característica propia de la EA, los fragmentos de β -amiloide son tóxicos y la eliminación de este es un enfoque viable para alterar la trayectoria clínica del Alzheimer. Esto se valora a través de la carga de amiloide cerebral en la tomografía por emisión de protones (PET). Otros biomarcadores de importancia como el tau plasmático y la relación $A\beta_{42/40}$ pueden ser indicativos del funcionamiento del medicamento. El centiloide es una métrica estándar para medir la acumulación de placas beta amiloides a nivel cerebral. Valores bajos de centiloides indican poca acumulación de dichas placas, lo cual se relaciona con la ralentización del progreso de la enfermedad (4).

Lecanemab mostró gran capacidad de disminución de la carga amiloide (CA) cerebral. En el estudio de McDade et al.(22), el 81% de los pacientes tratados alcanzó un estado $A\beta$ -negativo a los 18 meses. La reducción de CA se correlacionó con aumentos en $A\beta_{42/40}$ plasmático y disminuciones en p-tau181. Van Dyck et al.(23), reportaron una diferencia de -59.1 centiloides respecto al placebo, y Swanson et al.(24), evidenciaron una disminución en el SUVR de -0.253 a los 18 meses de tratamiento con $p < 0.001$, además de cambios favorables en biomarcadores de LCR como 205.6, $p < 0.001$ para $A\beta_{1-42}$; 18.8 con $p = 0.670$ para t-tau y -12.3 con $p = 0.013$ para p-tau.

Donanemab evidenció una disminución mayor de CA y en menor tiempo en comparación con lecanemab. Mintun et al.(25), reportaron una reducción de -85.06 centiloides a las 76 semanas y la conversión a estado $A\beta$ -negativo en el 67.8%, además, se observaron reducciones considerables desde las 24 semanas. Los pacientes del estudio de Lowe et al.(31), un estudio de fase 1b, doble ciego y aleatorizado, experimentaron reducciones rápidas y sostenidas de CA entre -16.5 y -58.4 centiloides con dosis únicas y múltiples respectivamente. Las dosis múltiples permitieron mayor disminución

El aducanumab demostró reducir de manera significativa la CA; sin embargo, en comparación con lecanemab y donanemab esta disminución fue modesta y variable. Budd et al.(21), reportaron disminuciones dependientes de la dosis y el tiempo, con un SUVR de -0.278 para el estudio EMERGE y -0.232 para el estudio ENGAGE en la semana 78. El 48% de los pacientes alcanzó un SUVR < 1.10 , umbral propuesto para negatividad amiloide. En los resultados de la extensión a largo plazo de PRIME de Chen et al. (27), el CA PET se redujo a los 6 meses a -0.205 CL. A los 12 meses, el CA PET disminuyó a -0.268 con $p < 0.0001$. A pesar de que estos valores sean indicativos de eficacia, poseen menor conversión a negatividad.

Gantenerumab demostró reducciones significativas de CA con tratamiento prologando, sin embargo, fueron inferiores a las de donanemab. Salloway et al. (30), evidenciaron que el gantenerumab versus el placebo redujo el CA PET a los 2 años con $p < 0.001$ y a 4 años con $p < 0.001$. La reducción fue de 12.7%

para el fármaco. Además, el gantenerumab logró reducir el tau en LCR a 4 años con $p < 0.001$ y aumentó la expresión de LCR $A\beta_{42}$ a 4 años con $p < 0.001$. En el ECA de Bateman et al. (15), en la semana 116 existieron diferencias en la cantidad de amiloide en PET, -66.44 CL para GRADUATE I y -56.46 CL para GRADUATE II. Además, se alcanzó el estado de amiloide negativo en el 28% y 26.8% de los participantes

Por otra parte, solanezumab no redujo la carga amiloide, de hecho, en el ECA de Sperling et al. (28), los niveles de amiloide en la PET incrementaron en una media de 11,6 CL en los pacientes tratados con solanezumab y 19.3 CL en los tratados con placebo. Solanezumab redujo la expresión de LCR $A\beta_{42}$ a 2 y 4 años con $p < 0.001$, sin embargo, esto no cambia la nula o escasa capacidad de este medicamento para reducir la CA(30).

El principal recelo del uso de estos medicamentos reside en las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA), esto hace referencia a las modificaciones que se observan en la resonancia magnética, que se dividen en ARIA-edema (ARIA-E) y ARIA-hemorragia (ARIA-H) (3,18).

Lecanemab ha demostrado un perfil de seguridad relativamente favorable. Logovinsky et al.(32), buscó demostrar la seguridad y tolerabilidad del Lecanemab en 48 sujetos mediante un ECA doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Los efectos adversos más comunes fueron mareos en 8.3%, fatiga en 5.6% y sinusitis en un 5.6%. Un paciente de la cohorte de 0,3 mg/kg desarrolló un ARIA-H asintomático y dos nuevas microhemorragias sin inestabilidad clínica. No se observó ningún caso de ARIA-E durante el estudio.

El estudio de Honig et al. (33), buscó presentar los datos de ARIA de un ECA doble ciego, controlado con placebo y con extensión abierta OLE. Participaron 245 pacientes tratados con placebo y 610 pacientes tratados con lecanemab. Hubo una baja incidencia de ARIA-E en menos del 10% de la población, de los cuales solo el 3% fue sintomático. El estudio dedujo que la aparición de ARIA-E se asoció a la concentración sérica máxima de lecanemab ocurriendo con mayor frecuencia en dosis más altas. ARIA-H se presentó en un 6.2% de pacientes y el 82% de estos fue leve.

En el ECA de Van Dyck et al. (23), lecanemab generó reacciones asociadas con la infusión intravenosa en el 26.4% de los pacientes y ARIA-E y/o ARIA-H en un 12.6%. En el estudio de Swanson et al., lecanemab fue bien tolerado, con una incidencia del 9.9% de ARIA-E y H edema/derrame y un 14.3% para los pacientes positivos para ApoE4. Un 3.3% de pacientes presentaron efectos adversos secundarios a la perfusión. Los estudios demuestran que la incidencia de ARIA-E es menor al 10% con solo un 3% de casos sintomáticos. Sin embargo, lecanemab se asoció a reacciones de la perfusión en un 3.3 a 26.5% siendo la mayoría leves y manejables

En comparación con lecanemab, donanemab presenta mayor tasa de eventos ARIA, sobre todo ARIA-E. En el ECA de Mintun et al. (25), la incidencia de ARIA-E fue de 26.7%. El 6.1% de todos los participantes informaron ARIA-E sintomático. Un 1.5% presentó un ARIA-E sintomático grave. En el estudio de Sims et al. (26), se observaron anomalías de edema o derrame asociadas con el amiloide en 205 (24%) participantes, de los cuales 52 fueron sintomáticos. Tres muertes en el grupo donanemab se consideraron relacionadas con el tratamiento. Lowe et al. (31), reportaron un 19.7% casos de edema cerebral vasogénico, 13% casos de microhemorragia cerebral y 4,3% pacientes con siderosis superficial.

Aducanumab fue el medicamento con mayor incidencia de ARIA-E reportada, sobre todo con dosis altas. La frecuencia de ARIA-E fue mayor en los pacientes tratados con dosis altas de aducanumab en comparación con aquellos tratados con dosis bajas, siendo 35% versus 26% respectivamente en el ensayo EMERGE y 35% versus 26% en el ensayo ENGAGE (21). En los resultados de la extensión a largo plazo de PRIME de Chen et al. (27), la incidencia general de ARIA-E fue de 25%. La frecuencia de microhemorragia cerebral y siderosis superficial localizada fue de 19% y 8% respectivamente. La incidencia de ARIA-E grave fue de 10% y de ARIA-H grave fue de 3% para siderosis superficial y 2% para microhemorragia.

ARIA-E se presentó con mayor frecuencia según la dosis de aducanumab, con porcentajes de 3%, 6%, 37% y 41% para dosis de 1, 3, 6 y 10 mg/kg respectivamente. Además, este evento se presentó con mayor frecuencia en portadores de ApoE ϵ 4, con un 43% y 42% en EMERGE y ENGAGE respectivamente (21,27).

Gantenerumab también presentó un riesgo considerable de ARIA. Bateman et al. (15), informaron de 24.9% de casos de ARIA-E, de los cuales el 5% fue sintomático. Además, se encontraron macrohemorragias intraparenquimatosas >10 mm y hemorragias subaracnoideas en el 1,4% de los participantes que recibieron el medicamento. En el ECA de Salloway et al. (30), la incidencia de ARIA-E fue de 19.2% en pacientes tratados con gantenerumab y 0% en aquellos tratados con solanezumab.

En comparación, solanezumab se distingue por su bajo riesgo de ARIA-E y ARIA-H. En el ECA de Sperling et al. (28), la frecuencia de ARIA-E fue menos del 1%. Sin embargo, ARIA-H se presentó en el 29.2% de los sujetos. En el ECA de Honig, Vallas, et al. (29), las lesiones adversas de edema o derrame cerebral ocurrieron en 1 paciente en el grupo de solanezumab. El 16,6% de pacientes tuvieron al menos un evento adverso grave. En el ECA de Salloway et al. (30), la incidencia de ARIA-E fue de 0%. Estos estudios sugieren una tolerabilidad adecuada, sin embargo, la falta de eficacia en la remoción de CA y la ralentización del deterioro cognitivo limitan la utilidad terapéutica de este fármaco.

LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio es que algunos de los anticuerpos monoclonales antiguos mencionados no fueron aprobados en ningún momento por la FDA, además, su desarrollo fue pausado por tiempo indefinido. El único anticuerpo monoclonal antiguo aprobado fue el aducanumab, sin embargo, actualmente se discontinuó su producción y no existen estudios nuevos que prueben su efectividad en la EA. Esto contrasta ampliamente con los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab, los cuales tienen aprobación por la FDA y ensayos en desarrollo, lo que les brinda una evidencia más sólida. Otra limitación es la diferencia entre los tamaños muestrales que varían entre 60 y 2000 pacientes. Por otra parte, el análisis comparativo puede verse limitado por las diferencias entre las escalas utilizadas para evaluar el deterioro cognitivo y los métodos de medición de la carga amiloide en PET.

CONCLUSIONES

Respecto a la eficacia, lecanemab y donanemab demostraron una disminución más consistente en comparación con aducanumab, gantenerumab y solanezumab en escalas como CDR-SB (Clinical Dementia Rating-sum of Boxes) y ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale). Particularmente, lecanemab ha demostrado una ralentización significativa del deterioro cognitivo en comparación con placebo, mientras que donanemab ha evidenciado mayor impacto en pacientes con baja carga tau. Por otra parte, aducanumab y gantenerumab no demostraron mejorar las escalas cognitivas, mientras que el solanezumab no demostró cambiar el curso clínico de la EA.

Sobre la carga de amiloide cerebral, lecanemab y donanemab demostraron mayor reducción de este en comparación con los anticuerpos monoclonales antiguos. Donanemab fue el medicamento que demostró una eliminación veloz del amiloide frente a sus similares. Además, los únicos fármacos en los cuales hubo una relación directa entre la ralentización del deterioro clínico y la reducción del amiloide cerebral fueron el donanemab y el lecanemab. Los biomarcadores como tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo, y la APOE pueden ser indicadores clave de progresión de la enfermedad y efectividad del tratamiento.

En referencia a la seguridad de los anticuerpos monoclonales, lecanemab presentó una menor incidencia de ARIA en comparación con Donanemab y Aducanumab, aunque sigue existiendo un riesgo significativo de efectos secundarios. Gantenerumab y Solanezumab han mostrado menos efectos adversos graves, pero también una eficacia más limitada.

Los anticuerpos monoclonales están indicados en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, y no se consideran como tratamiento de primera línea. Su beneficio es de ralentizar el deterioro cognitivo al reducir la carga amiloide cerebral, sin embargo, los riesgos son muy altos de desarrollar ARIA. Por tanto, su uso debe ser individualizado, considerando factores como la edad, comorbilidades y presencia del alelo APOE $\epsilon 4$.

Los resultados sugieren que Lecanemab y Donanemab podrían representar opciones terapéuticas más eficaces en la enfermedad de Alzheimer en comparación con los otros fármacos evaluados. Sin embargo, la seguridad sigue siendo un factor limitante, lo que justifica la necesidad de estudios aún más rigurosos. Otras líneas investigativas, como el uso de biomarcadores para el estudio de la progresión y eficacia del tratamiento de EA, deberían ser objeto de estudio para complementar revisiones respecto a los anticuerpos monoclonales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jan 7];94:102203. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163724000217>
2. Arroyo-Pacheco N, Sarmiento-Blanco S, Vergara-Cadavid G, Castro-Leones M, Contreras-Puentes N. Monoclonal therapy with lecanemab in the treatment of mild Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Jan 7];104:102620. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163724004380>
3. Heneka MT, Morgan D, Jessen F. Passive anti-amyloid β immunotherapy in Alzheimer's disease—opportunities and challenges. *Lancet* [Internet]. 2024 Nov 30 [cited 2025 Jan 7];404(10468):2198–208. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362401883X>
4. Hales CM. Alzheimer's Disease Diagnosis and Management in the Age of Amyloid Monoclonal Antibodies. *Med Clin North Am* [Internet]. 2025 Mar 19 [cited 2025 Jan 7];109(2):463–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712524001299>
5. Cao W, Zhu B, Liu Z, Jia X, Zhao H, Gu N, et al. Comparison of the efficacy of updated drugs for the treatment on the improvement of cognitive function in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Neuroscience* [Internet]. 2025 Jan 26 [cited 2025 Jan 7];565:29–39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452224006110>
6. Faheem MS Bin, Ishaque G. Donanemab: An innovative solution for Alzheimer's disease? *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];89:13–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X24007120>
7. Guo X, Yan L, Zhang D, Zhao Y. Passive immunotherapy for Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jan 7];94:102192. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163724000102>
8. Espinoza del Pozo P, Espinosa P, Garzon Y, Velez R, Batallas E, Al. E. Factores de riesgo y prevalencia de la demencia y enfermedad de Alzheimer en Pichincha – Ecuador (Estudio FARYPDEA). *Rev Fac Cien Med* [Internet]. 2012 [cited 2025 Jan 8];37(1–2). Available from: https://www.researchgate.net/publication/256293953_FACTORES_DE_RIESGO_Y_PREVALENCIA_DE_LA_DEMENCIA_Y_ENFERMEDAD_DE_ALZHEIMER_EN_PICHINCHA-ECUADOR_ESTUDIO_FARYPDEA

9. Mejia Quizhpi J, Mero Vera L, Apolinario Pincay J, Guillen Godoy M. Relación entre alteraciones cognitivas y depresión en pacientes con alzhéimer en Ecuador. Rev científica INSPILIP [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 8];5(2). Available from: https://www.researchgate.net/publication/256293953_FACTORES_DE_RIESGO_Y_PREVALENCIA_DE_LA_DEMENCIA_Y_ENFERMEDAD_DE_ALZHEIMER_EN_PICHINCHA-ECUADOR_ESTUDIO_FARYPDEA
10. Atucha JT. Epidemiología descriptiva y analítica de la enfermedad de Alzheimer. Alzheimer Real Invest Demenc [Internet]. 2011 [cited 2025 Jan 8];4747:16–2316. Available from: https://www.researchgate.net/publication/267552792_Epidemiologia_descriptiva_y_analitica_de_la_enfermedad_de_Alzheimer
11. Josep Garre-Olmo. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Rev Neurol [Internet]. 2018 [cited 2025 Jan 8];66(11):377–86. Available from: <https://www.svnps.org/documentos/enfermedad-de-alzheimer.pdf>
12. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. Molecules [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2025 Jan 8];25(24):5789. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7764106/>
13. Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer’s disease: a systematic review [Internet]. Vol. 23, Psychogeriatrics. John Wiley and Sons Inc; 2023 [cited 2025 Mar 13]. p. 512–22. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11578022/>
14. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. Neurología [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 13];33(1):47–58. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-una-revision-avances-terapeutica-enfermedad-S021348531500064X>
15. Bateman RJ, Cummings J, Schobel S, Salloway S, Vellas B, Boada M, et al. Gantenerumab: an anti-amyloid monoclonal antibody with potential disease-modifying effects in early Alzheimer’s disease [Internet]. Vol. 14, Alzheimer’s Research and Therapy. BioMed Central Ltd; 2022 [cited 2025 Mar 13]. p. 178. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9707418/>
16. Willis BA, Sundell K, Lachno DR, Ferguson-Sells LR, Case MG, Holdridge K, et al. Central pharmacodynamic activity of solanezumab in mild Alzheimer’s disease dementia. Alzheimer’s Dement Transl Res Clin Interv [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 13];4:652–60. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6258891/>

17. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimer's Dis* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jan 7];10(3):362–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2274580724001948>
18. 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 Dec 1 [cited 2025 Jan 8];178(10):1011–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003537872200738X>
19. Qiao Y, Gu J, Yu M, Chi Y, Ma Y. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis [Internet]. Vol. 38, *CNS Drugs*. *CNS Drugs*; 2024 [cited 2025 Mar 13]. p. 169–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38429615/>
20. NHLBI. Herramientas de evaluación de la calidad del estudio [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 15]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
21. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimer's Dis* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Mar 31];9(2):197–210. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2274580724003327>
22. 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. *Alzheimer's Res Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Mar 26];14(1):1–17. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-022-01124-2>
23. 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 Jan 5 [cited 2025 Mar 27];388(1):9–21. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212948>
24. 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. *Alzheimer's Res Ther* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 31];13(1):1–14. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13195-021-00813-8>
25. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 May 6 [cited 2025 Mar 31];384(18):1691–704. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100708>

26. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2025 Mar 31];330(6):512–27. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10352931/>
27. Chen T, O’Gorman J, Castrillo-Viguera C, Rajagovindan R, Curiale GG, Tian Y, et al. Results from the long-term extension of PRIME: A randomized Phase 1b trial of aducanumab. *Alzheimer’s Dement* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Apr 1];20(5):3406–15. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11095417/>
28. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, Rafii MS, Johnson K, Masters CL, et al. Trial of Solanezumab in Preclinical Alzheimer’s Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Sep 21 [cited 2025 Apr 1];389(12):1096–107. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10559996/>
29. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer’s Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jan 25 [cited 2025 Mar 12];378(4):321–30. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1705971>
30. Salloway S, Farlow M, McDade E, Clifford DB, Wang G, Llibre-Guerra JJ, et al. A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer’s disease. *Nat Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Apr 1];27(7):1187–96. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8988051/>
31. Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, et al. Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer’s Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *J Prev Alzheimer’s Dis* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Mar 31];8(4):414–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2274580724005387>
32. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer’s disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2016 Dec 6 [cited 2025 Mar 26];8(1):14. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0181-2>
33. Honig LS, Barakos J, Dhadda S, Kanekiyo M, Reyderman L, Irizarry M, et al. ARIA in patients treated with lecanemab (BAN2401) in a phase 2 study in early Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Mar 27];9(1):e12377. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/trc2.12377>

TABLA DE SIGLAS

EA: Enfermedad de Alzheimer

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

A β : anti-beta amiloide

ARIA: Anomalías en la Imagen Relacionadas con Amiloide.

ARIA-E: Edema

ARIA-H: Hemosiderosis

PET: Tomografía por emisión de positrones

CDR-SB: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes

ADCOMS: Alzheimer's Disease Composite Score

ADAS Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale

CA PET: Carga amiloide cerebral

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Fredy Alexander Medina Sarango portador de la cédula de ciudadanía N° **1106207572**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-beta amiloide para el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer: revisión sistemática”** 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 proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **23 de julio de 2025**

F: 

Fredy Alexander Medina Sarango

C.I. **1106207572**