

Trabajo Fin de Grado

Eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer.

Revisión sistemática

Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting beta-amyloid peptide in the Alzheimer's disease. A systematic review

Autor

Daniel Campillo Barrantes

Directoras

María Ángeles Sáenz Galilea

Ana Avedillo Salas

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer el trabajo y dedicación de las directoras de este trabajo, Dña. María Ángeles Sáenz Galilea y Dña. Ana Avedillo Salas. Su implicación, paciencia y orientación han sido imprescindibles para realizar este trabajo de fin de grado, un primer paso en la investigación que ha motivado mi interés en un futuro profesional cada vez más próximo.

Además, agradezco el apoyo y ánimo de mi familia, amigos y todos los profesores y profesoras que nos han ayudado y enseñado a lo largo de estos seis años de carrera.

A todos ellos, gracias.

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract	1
2. Introducción	3
2.1. La enfermedad de Alzheimer.....	3
2.2. Tratamiento convencional de la enfermedad	6
2.3. Nuevas dianas terapéuticas.....	7
2.4. Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide	9
3. Justificación y objetivos.....	11
4. Material y métodos	12
5. Resultados	15
5.1 Aducanumab.....	15
5.2 Solanezumab	19
5.3 Gantenerumab.....	21
5.4 Bapineuzumab	23
5.5 Crenezumab.....	28
5.6 Análisis comparativo de la eficacia clínica en la escala MMSE.....	30
6. Discusión	32
7. Conclusiones	37
8. Bibliografía	38
9. Anexos	41
Anexo 1. Glosario de abreviaturas empleadas en el trabajo.....	41
Anexo 2. Tabla de interpretación de escalas	42
Anexo 3. Tabla con los ítems valorados en la escala CDR-SB	43
Anexo 4. Cuestionario de la escala MMSE.....	44
Anexo 5. Tabla de eficacia clínica	45
Anexo 6. Tabla de seguridad.....	47
Anexo 7. Tabla de seguridad de EXPEDITION 1 y EXPEDITION 2	49

1. RESUMEN

Introducción y objetivos: la enfermedad de Alzheimer (EA) constituye el tipo de demencia más frecuente, con una prevalencia creciente en la población. Actualmente, los tratamientos convencionales no logran detener la progresión de la enfermedad, teniendo un efecto sintomático pasajero. Sin embargo, el tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide parece ser una alternativa con potencial terapéutico. El objetivo de este trabajo es evaluar su seguridad y eficacia clínica en la mejoría de la capacidad cognitiva y funcional de los pacientes con EA, medidas mediante escalas validadas, como MMSE o ADAS-Cog, entre otras.

Material y métodos: se ha realizado una revisión sistemática con ensayos clínicos aleatorizados en fase 3 en humanos publicados desde 2011 en las bases de datos Web of Science, PubMed, Cochrane y ClinicalTrials.

Resultados y discusión: se han incluido 12 ensayos clínicos en los que se compararon con placebo los anticuerpos aducanumab, solanezumab, gantenerumab, bapineuzumab y crenezumab. La mayoría mostraron leves mejorías clínicas a nivel cognitivo y funcional, aunque algunos estudios muestran ligeros empeoramientos. Destaca aducanumab a dosis de 10mg/kg en el estudio EMERGE, que mostró una mejoría estadísticamente significativa. El resto de los resultados no fueron estadísticamente significativos. Estos fármacos presentaron una incidencia de reacciones adversas similar a placebo, a excepción de las anomalías relacionadas con el amiloide en la imagen (ARIA), con una clínica asintomática o leve, y observándose una incidencia dosis-dependiente y mayor en los portadores del alelo ApoE-E4.

Conclusiones: los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el beta amiloide sugieren una discreta mejoría clínica cognitiva y funcional respecto a placebo, y presentan un perfil de seguridad aceptable. Sería necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos que confirmen la mejoría de estos fármacos con significación estadística.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, tratamiento farmacológico, terapia dirigida, péptido beta amiloide, anticuerpo monoclonal, inmunoterapia.

ABSTRACT

Introduction and objectives: the Alzheimer's disease is the most common type of dementia, with an increasing prevalence in the population. Conventional treatments are currently failing to halt the disease progression, and they are having temporary symptomatic effects. However, monoclonal antibodies targeting beta-amyloid peptide might be a potential alternative with therapeutic effect. The aim of this research work is to evaluate their safety and efficacy in improving the cognitive and functional abilities of patients with Alzheimer's disease measured by validated scales, such as MMSE or ADAS-Cog among others.

Material and methods: a systematic review has been performed with randomized phase 3 clinical trials in humans published since 2011 in the databases Web of Science, PubMed, Cochrane and ClinicalTrials.

Results and discussion: twelve clinical trials comparing aducanumab, solanezumab, gantenerumab, bapineuzumab and crenezumab antibodies with placebo have been included. Most of the trials showed slight clinical improvements at the cognitive and functional level, although some studies showed slight worsening. It is remarkable aducanumab at a dose of 10mg/kg in the EMERGE study, which showed a statistically significant improvement. The remaining results were not statistically significant. These drugs had an incidence of adverse reactions similar to placebo, with the exception of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), which showed asymptomatic or mild clinical symptoms, and a dose-dependent and higher incidence observed in carriers of the ApoE-E4 allele.

Conclusions: monoclonal antibodies targeting beta-amyloid suggest a modest clinical cognitive and functional improvement over placebo, and have an acceptable safety profile. To confirm the potential improvement of these drugs, further clinical trials would be necessary.

Keywords: Alzheimer's disease, drug therapy, targeted therapy, beta-amyloid peptide, monoclonal antibody, immunotherapy.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), descrita por primera vez en 1906, es el tipo de demencia más frecuente (1,2). Es la enfermedad que causa entre el 50 y 70% de las demencias en mayores de 65 años, con una prevalencia del 13% en este grupo (1). La previsión es que aumente exponencialmente el número de casos en el futuro, duplicándose su prevalencia cada 20 años (3). Con esta enfermedad se produce una pérdida progresiva de la capacidad cognitiva y funcional de forma irreversible, y que actualmente se considera incurable (4). En los países desarrollados alcanza proporciones epidémicas y tiene un enorme impacto social y sanitario, constituyendo un 1% del gasto económico global (5).

Etiología

En relación con sus factores etiológicos, es una enfermedad que en un 98% de los casos es esporádica, es decir, no hay antecedentes familiares y su herencia es probablemente poligénica (1). Por otro lado, un 2% de los casos son por herencia familiar, y el antecedente de EA en un familiar de primer grado aumenta de dos a tres veces el riesgo de padecer la enfermedad en un individuo (1).

También hay descritas formas tempranas de la enfermedad (inicio antes de los 60 años) conformando el 1-6% de los casos de EA, de las que el 13% sugieren un patrón de herencia autosómico dominante. En esta forma temprana se han descrito tres genes causales: gen de la proteína precursora del péptido β amiloide (APP), presenilina 1 y presenilina 2 (1). Esta predisposición genética heredada puede promover la acumulación de péptido beta amiloide (β A) por el mayor procesamiento del APP existente (6).

Por otro lado, el riesgo de desarrollo de EA de aparición tardía se ve modificado por la composición alélica del genotipo ApoE (1), encargado de codificar la apolipoproteína E, que es la principal proteína transportadora de lípidos a nivel cerebral. El alelo de mayor riesgo demostrado es el ApoE E4, que aumenta no solo el riesgo de desarrollo de EA sino su edad más precoz de presentación (7).

Manifestaciones clínicas

La clínica principal de la EA se basa en un déficit de las funciones cognitivas que conduce a una incapacidad para llevar a cabo las actividades básicas diarias o laborales, progresando así irremediablemente a la dependencia. Algunas de estas alteraciones son la pérdida de memoria episódica verbal, de la capacidad de aprendizaje de nuevos conocimientos y de recordar el material más recientemente adquirido. También puede aparecer desorientación visoespacial, trastornos del lenguaje, anosognosia o falta de conciencia de enfermedad, y en ocasiones pueden ocurrir trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, agresividad, desinhibición, psicosis o alucinaciones (1).

Métodos diagnósticos

Para el diagnóstico de la enfermedad se considera fundamental la evaluación neuropsicológica clínica del paciente, mediante *tests* o escalas como el Mini-Mental State Examination (MMSE) o

Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog). Por otra parte, también son necesarias la anamnesis del paciente y de los cuidadores principales del mismo (1).

También se considera necesaria la realización de una prueba de imagen, preferiblemente una resonancia magnética nuclear (RMN) estructural, en la que es característica la atrofia y disminución del volumen cerebral con un aumento del tamaño ventricular (1).

Recientemente, se han incluido como criterios diagnósticos los siguientes biomarcadores de la EA (1):

- Disminución de la concentración de β A en líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Aumento de la concentración de proteína tau y tau fosforilada en LCR
- Detección de proteína tau mediante radiotrazadores en tomografía por emisión de positrones (PET-scan) cerebral
- Disminución de la señal de PET-scan con 18F-FDG (fluorodesoxiglucosa) para el metabolismo cerebral
- Detección de β A mediante el 18F-florbetapir en PET-scan cerebral

Estos biomarcadores son de especial interés para el diagnóstico precoz de la EA, en estadios preclínicos. Sin embargo, pese a que indican un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, no implican necesariamente que se vaya a padecer en un futuro (1). A pesar de estas técnicas, muchos investigadores y clínicos consideran que todavía no existen métodos diagnósticos efectivos, ya sea por su escasa disponibilidad o por su fiabilidad todavía limitada (8).

En el caso del diagnóstico de la patología amiloide, el florbetapir es un radioligando que se une selectivamente al β A (9), permitiendo demostrar esta patología en pacientes incluso asintomáticos. Además, la detección de bajas concentraciones de β A en LCR se explica por el aumento de fracciones no hidrosolubles como β A 1-42, en forma de agregados fibrilares en el espacio extracelular cerebral. De esta forma, una menor cantidad de β A difunde al LCR (10). Aun así, no se ha encontrado una relación directa entre la concentración de esta sustancia y el grado de deterioro cognitivo (11).

Patogenia

Para resumir todos los procesos patogénicos involucrados en la EA, se ha propuesto la denominada "hipótesis de la cascada amiloide", que comienza con la lenta y progresiva acumulación de agregados de β A (12). Posteriormente, este depósito inicia una compleja cascada de eventos patológicos que aceleran la fosforilación de la proteína tau, la neurodegeneración y la clínica de demencia (4). Esta cascada se muestra representada en la Figura 1.

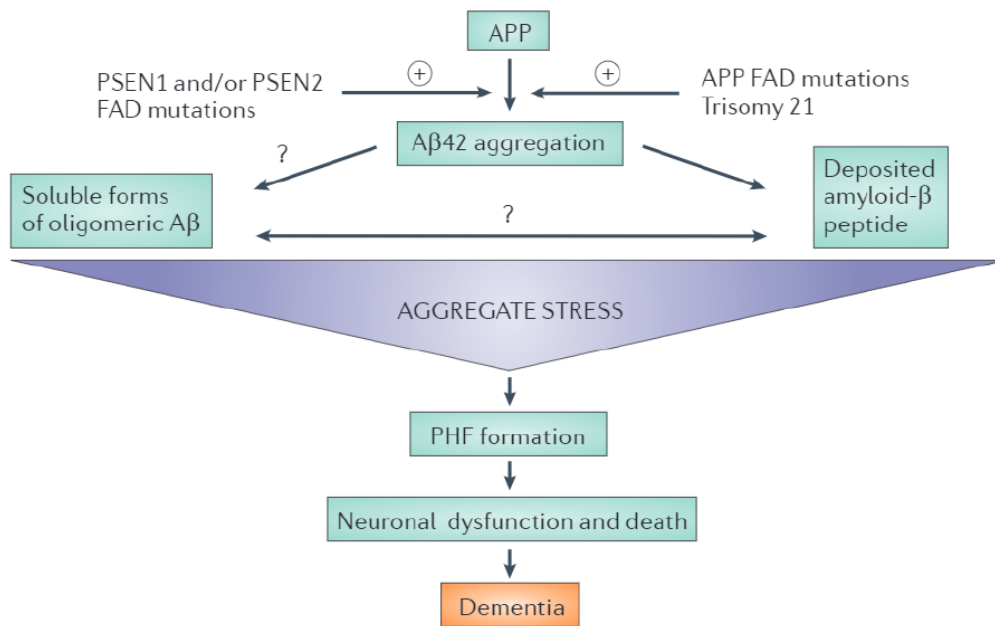


Figura 1. Representación de la cascada amiloide.

Abreviaturas: Aβ42, beta amiloide 42; APP, precursor del péptido amiloide; FAD, mutaciones que predisponen al desarrollo de enfermedad de Alzheimer familiar de carácter autosómico dominante; PHF, filamentos helicoidales de proteína tau; PSEN, gen de la presenilina.

Fuente: Karran E et al. 2011 (12).

Por lo tanto, el primer evento que tiene lugar es la producción de placas seniles o neuríticas extraneuronales de βA (8). Este aumento de la génesis de esta proteína anómala y tóxica en concentraciones superiores a la normalidad se debe a un procesamiento anormal de la proteína precursora del péptido β amiloide (APP) a través de beta y gamma secretasas. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, el procesamiento se realiza principalmente mediante las alfa secretasas (1,3,8). El βA acumulado atraviesa la membrana neuronal, dañando así la sinapsis mediante mecanismos de citotoxicidad.

Con el transcurso del tiempo, estos procesos desencadenan la formación de ovillos neurofibrilares (ONF) intraneuronales de proteína tau (1). Concretamente, son depósitos intracitoplasmáticos de proteínas anormales, filamentos de proteína tau insoluble e hiperfosforilada (p-tau). La proteína tau en condiciones normales está implicada en la regulación y correcto funcionamiento de los microtúbulos del citoesqueleto neuronal, por lo que una alteración de la misma disrumpe la función normal, la supervivencia y el transporte axonal (3).

Algunos investigadores consideran que el depósito de p-tau es el evento patogénico que mayor relación guarda con el desarrollo de demencia (8). Además, la p-tau puede desencadenar la fosforilación del receptor N-metil-D-aspartato, aumentando la entrada de calcio a la célula y causando disfunción mitocondrial y muerte celular. Es por ello que la memantina, un fármaco antiglutaminérgico, puede detener este daño (3).

En definitiva, estos mecanismos inducen a su vez otros procesos de muerte de neuronas colinérgicas e hiperactividad del sistema glutaminérgico, traduciéndose en una disminución de la transmisión sináptica global del cerebro (2). Debido a ello, el tratamiento actual de la EA se

basa en el uso de fármacos dirigidos a reducir estas alteraciones, como son los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los antiglutaminérgicos.

2.2 Tratamiento convencional de la enfermedad

El tratamiento farmacológico de la EA continúa siendo actualmente un desafío, por la compleja naturaleza y patogenia de la enfermedad. Ello se debe fundamentalmente a que el tratamiento actual se basa en paliar y disminuir los síntomas, no en evitar la progresión de la enfermedad (13). Además de no ser efectivo a largo plazo, hasta el 2021, solo existían aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drugs Administration, FDA) 2 diferentes grupos farmacológicos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina como representante de los inhibidores glutaminérgicos (2).

El declinaje de la señal colinérgica cerebral ha sido la base del actual tratamiento de primera línea de la EA leve a moderada (2), empleando así los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACh). Mejoran transitoriamente la función cognitiva, y también la clínica psiquiátrica y la dependencia del cuidador (1), presentando una efectividad dosis-dependiente, al igual que sus efectos secundarios (13). En este grupo farmacológico se incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina. De todos los IACh, donepezilo es el más prescrito a nivel mundial, debido a ser el fármaco más efectivo por su gran selectividad hacia la acetilcolinesterasa (14).

Los IACh presentan un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado, con efectos colinérgicos menores como son las náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, mareo e interrupciones del sueño (15). Sin embargo, los IACh están contraindicados en individuos con complicaciones cardiovasculares, debido a su efecto vagotónico. Además, se debe tener precaución con su uso en pacientes con obstrucción urinaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, crisis convulsivas y riesgo aumentado de desarrollo de úlceras pépticas (13). Por otro lado, tacrina fue retirada del mercado debido a su gran hepatotoxicidad (16).

En el grupo farmacológico de los antiglutaminérgicos se encuentra la memantina, que actúa antagonizando los receptores NMDA que incrementan la entrada celular de calcio, generando así disfunción mitocondrial (3). Se emplea en fases moderadas y graves de la enfermedad (1). La memantina está contraindicada en individuos con insuficiencia renal severa, y debe ser empleada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular e historia de crisis convulsiva (13).

La terapia combinada más estudiada hasta la fecha es la combinación de memantina e IACh, que ha mostrado eficacia clínica en el tratamiento de la EA mediante estudios observacionales de largo seguimiento y ensayos clínicos (13). Comparado con la monoterapia de los IACh, la terapia combinada mejora la severidad de las alteraciones del comportamiento (agresividad, agitación) y retrasa la necesidad de ayuda de enfermería en el domicilio, con una seguridad y tolerabilidad similar a los IACh en monoterapia (13).

A pesar de todo ello, todavía no existe un tratamiento que detenga o aminore la progresión de esta enfermedad, necesitando el desarrollo de fármacos con nuevas dianas terapéuticas.

2.3 Nuevas dianas terapéuticas

Desde 1993 solo se han aprobado 6 fármacos para el tratamiento del Alzheimer (17): 5 para el tratamiento sintomático y aducanumab, recientemente aprobado por la FDA en 2021. En la Figura 2 se reflejan las líneas de investigación principales en los últimos 20 años en función de la diana terapéutica seleccionada, siendo la dirigida contra el beta amiloide la segunda más investigada. Debido a que se prevé que para el año 2050 el gasto sanitario destinado al tratamiento y cuidado de la EA sea inasumible, la demanda de un tratamiento eficaz cada vez es mayor, y los fármacos modificadores de la enfermedad parecen ser la solución a este problema.

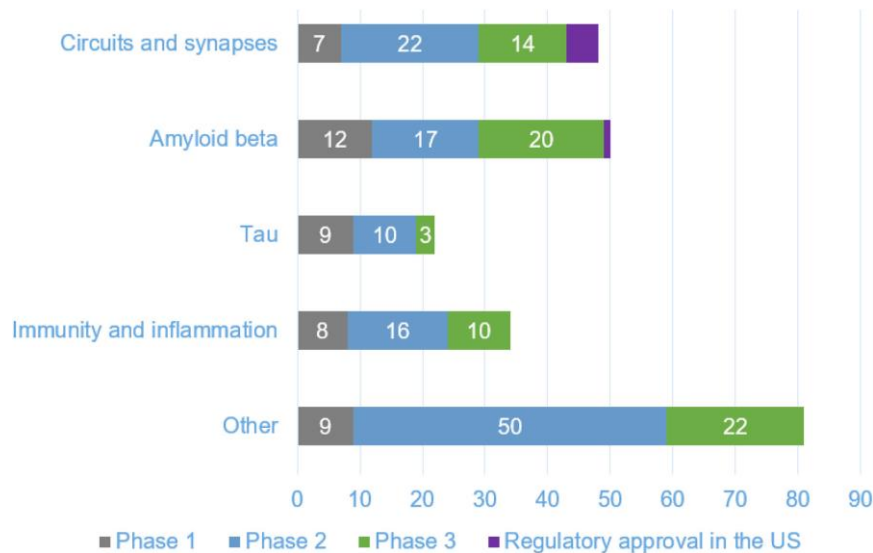


Figura 2. Representación de los diferentes tipos de tratamientos investigados en función de su diana terapéutica. Fuente: Cummings JL et al. 2021 (17).

Actualmente están siendo investigadas diversas dianas terapéuticas prometedoras y que no habían sido testadas previamente. Estas terapias se centran en la neutralización de la formación de beta amiloide y tau hiperfosforilada, la detención de la neuroinflamación, la mejoría del balance de los neurotransmisores, la disminución del daño oxidativo y la disfunción mitocondrial, y la degeneración y pérdida neuronal. En 2020 se registraron 97 fármacos potencialmente modificadores de la enfermedad en ensayos clínicos en todo el mundo (13), mostrando la importancia de estas nuevas líneas de investigación.

Como ya se ha comentado previamente, los agregados de β A y los ONF de proteína tau hiperfosforilada son considerados marcadores histopatológicos, pero también han demostrado ser potenciales dianas terapéuticas incluso para modificar la progresión de la enfermedad (13). El momento de mayor eficacia de cada fármaco en función de su diana de acción también debe ser valorado, como se muestra en la Figura 3. De hecho, algunos autores sugieren que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el beta amiloide deberían ser empleados en prevención primaria, unos 15 a 30 años antes del inicio de síntomas (4). Sin embargo, para poder indicar el mejor momento para iniciar el tratamiento se deben desarrollar y emplear técnicas de diagnóstico precoz, como las ya comentadas técnicas de imagen o de análisis bioquímico.

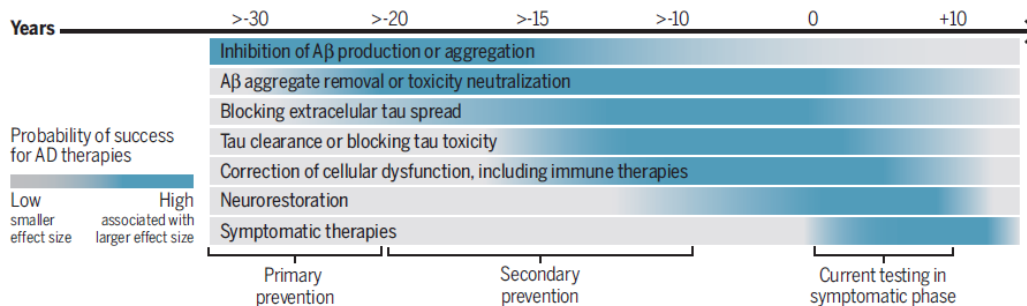


Figura 3. Progresión de la enfermedad en función del inicio de los síntomas (0 en eje de abscisas).

Fuente: Golde TE et al. 2018 (4).

A continuación, se describen las principales dianas terapéuticas en actual investigación encaminadas a mejorar el deterioro cognitivo en los pacientes con EA.

Fármacos cuya diana terapéutica es la hiperfosforilación de la proteína tau

Las lesiones de ONF de tau están mejor correlacionadas con el grado de demencia que las lesiones por βA , por lo que el aclaramiento de p-tau puede ser más efectivo cuando la alteración cognitiva sea más significativa y la enfermedad se considere más avanzada (8). La acumulación de ONF de tau fosforilada es la causa principal de la disfunción cognitiva y demencia en la EA, por lo que los fármacos dirigidos a disminuir su agregación y fosforilación son una estrategia que puede ayudar a mejorar la sintomatología y frenar la progresión de la enfermedad (8).

Algunas de las causas directas de esta mayor fosforilación son el aumento de la actividad protein-quinasa y el descenso de la actividad fosfatasa. La kinasa glicógeno sintasa 3 β (GSK-3 β) y la proteína fosfatasa 2A (PP2A) son dos de las más relacionadas con la patología tau (8), por lo que los fármacos encaminados a inhibir y potenciar respectivamente estas enzimas, están siendo investigados para el tratamiento de la enfermedad.

Otras dianas terapéuticas son la estabilización del microtúbulo neuronal y la inhibición de la agregación de p-tau. Los nanocompuestos formados por metal y un soporte orgánico (NMOFs) han sido también estudiados para el tratamiento de la EA, pudiendo servir como nanotransportador efectivo para la terapia dirigida contra proteínas tau (18).

Actualmente, la inmunoterapia es la principal estrategia encaminada a favorecer la eliminación de los agregados de p-tau, incluyendo en este apartado las vacunas y la inmunidad pasiva (anticuerpos monoclonales). Los anticuerpos anti-tau son, por tanto, la primera línea de tratamiento candidato a reducir directamente el nivel de tau en las células del sistema nervioso central (SNC), bloqueando su agregación (3). Sin embargo, todavía se deberían realizar ensayos clínicos de fase 3 con anticuerpos anti-tau, estando mucho menos avanzada su investigación respecto a la inmunoterapia contra la patología beta amiloide.

Fármacos cuya diana terapéutica es el péptido beta amiloide

Las placas seniles están principalmente formadas por βA producido por las beta y gamma secretasas. Estos agregados están mayoritariamente formados por βA 1-40 y 1-42, ya que son compuestos que precipitan y se agregan con mayor facilidad (8). Este es el primer factor neuropatológico en la EA, precipitando así la formación de ONF, pérdida neuronal, daño vascular y por tanto demencia. En consecuencia, resulta prometedor pensar que su reducción,

especialmente en estadios iniciales, pueda ayudar al control de la enfermedad (8). Los péptidos beta amiloide de clase βA 1-14, 1-15 y 1-16 son los que pueden ser eliminados con facilidad y no generan depósito citotóxico (8).

Dentro de esta diana terapéutica, se encuentran diferentes estrategias (Figura 4):

- La inhibición de la beta y gamma secretasas
- La promoción de la alfa secretasa
- La reducción de la producción de APP
- La promoción del aclaramiento de βA : anticuerpos monoclonales, vacunas, recambio plasmático con albúmina, e inmunoglobulinas intravenosas humanas policlonales

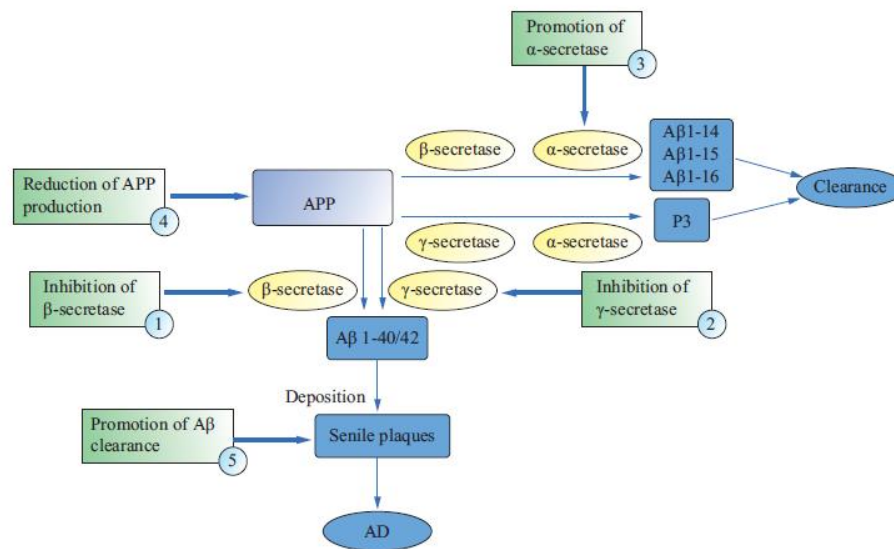


Figura 4. Posibles dianas terapéuticas (marcadas con los números 1, 2, 3, 4 y 5) en relación con la producción de beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer.

Fuente: Zhu C cong et al. 2020 (8).

De todos ellos, los anticuerpos dirigidos contra el βA son los principales fármacos investigados para promover esta degradación. Al tratarse del tema principal de estudio en este trabajo, se exponen en un apartado diferente.

2.4 Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide

Los anticuerpos dirigidos contra la formación de los agregados de βA son el principal tratamiento actualmente investigado (3). Dentro de este grupo farmacológico los anticuerpos que han sido evaluados mediante ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 son aducanumab, solanezumab, gantenerumab, bapineuzumab y crenezumab (19). Adicionalmente, donamemab se encuentra actualmente en fase 3 (20), aunque sin resultados publicados hasta el momento.

Existen tres hipótesis principales acerca de su mecanismo de acción, que es muy parecido en todos ellos:

- En primer lugar, atraviesan la barrera hematoencefálica en una proporción modesta, llegando al SNC donde se unen a las placas de beta amiloide. De esta forma, facilitan su

aclaramiento a través de la activación de la microglía cerebral, que reconoce la fracción constante de estos anticuerpos para, así, degradarla (7).

- Por otro lado, los anticuerpos desestabilizan los agregados de beta amiloide cerebral, favoreciendo su división y, por tanto, su eliminación (19).
- Además, los anticuerpos en sangre periférica se unen y eliminan las fracciones de beta amiloide circulantes en plasma, generando un flujo neto de salida de βA desde el sistema nervioso central hacia la sangre periférica, ejerciendo así un “efecto de succión” (19).

Aducanumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra el beta amiloide y es hasta el momento el único fármaco aprobado por la FDA para tratar la progresión de la EA, con nombre comercial Aduhelm®. Es un anticuerpo monoclonal recombinante obtenido de linfocitos humanos de donantes sanos ancianos, con síntomas de discapacidad cognitiva o declinaje cognitivo (21).

En el estudio PRIME (22) realizado en pacientes con EA prodrómica o leve, un año de tratamiento con una administración intravenosa de aducanumab mensual redujo el depósito de beta amiloide de una forma dosis y tiempo dependiente, además de una reducción del deterioro cognitivo medido por MMSE. Estos cambios fueron medidos mediante técnicas PET cerebral con florbetapir, que se muestran en la Figura 5, mientras que los que recibieron placebo no mostraron ninguna reducción. Esto apoya la hipótesis de que aducanumab se une eficientemente y está dirigido contra el beta amiloide cerebral (22).

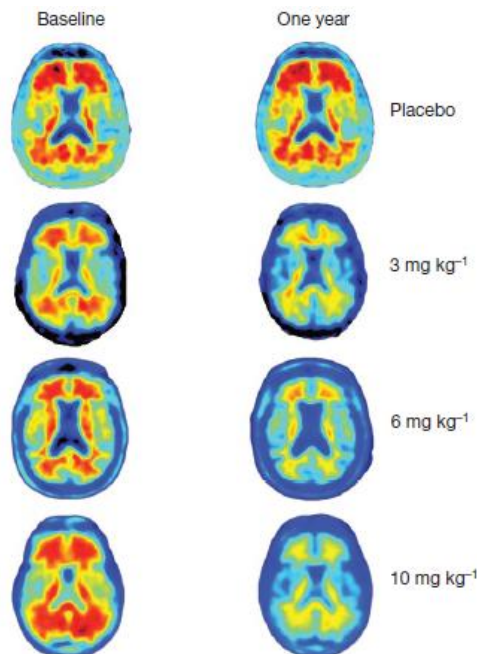


Figura 5. Reducción de la captación con PET-scan del depósito de beta amiloide en función de la dosis administrada en el estudio PRIME con aducanumab, a los 12 meses de tratamiento. Las zonas de color rojo muestran las zonas de mayor concentración de péptido beta amiloide.

Fuente: Sevigny J et al. 2016 (22).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La enfermedad de Alzheimer es una patología con una prevalencia creciente en nuestra sociedad (3), generando una importancia y preocupación social cada vez mayores. Los tratamientos farmacológicos dirigidos a disminuir el deterioro cognitivo en los pacientes apenas han cambiado en los últimos 20 años, existiendo una falta de desarrollo de nuevos fármacos más eficaces. Sin embargo, en 2021 fue aprobado por la FDA un nuevo medicamento para el tratamiento de la enfermedad, denominado aducanumab (nombre comercial Aduhelm®). Debido al potencial terapéutico más prometedor de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el beta amiloide (13), como aducanumab, este grupo farmacológico ha generado gran interés a nivel internacional en la comunidad científica y en la población general. Por ello, se ha realizado esta revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 que evalúan los anticuerpos monoclonales, existentes o en investigación, dirigidos contra el beta amiloide.

El objetivo primario de este estudio es evaluar la eficacia clínica de estos fármacos en la mejoría del estado cognitivo, del estado funcional y del desarrollo de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria mediante escalas validadas, y evaluar su seguridad y tolerabilidad mediante la incidencia de efectos adversos, todo ello frente a placebo u otros fármacos de referencia.

Como objetivo secundario se plantea la comparación de la eficacia clínica en la mejoría de la cognición global evaluada mediante la escala MMSE entre los diferentes anticuerpos monoclonales seleccionados en esta revisión sistemática. Se ha elegido esta escala clínica al tratarse de una de las más empleadas en la práctica clínica diaria por su validez demostrada y una rapidez de realización de alrededor de 10 minutos. Además, ha sido empleada en la mayoría de los estudios de investigación incluidos en este trabajo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo acerca del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer, se empleó el método o pregunta “PICO” (Tabla 1). Este método clarifica y organiza los objetivos del estudio y facilita la elección de los criterios de inclusión y exclusión que se emplean posteriormente en la búsqueda bibliográfica. La pregunta de investigación planteada en este trabajo, por lo tanto, ha sido: “¿son más efectivos y seguros los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer en comparación con placebo u otros fármacos de referencia?”

Tabla 1. Componentes de la pregunta PICO planteada.

Paciente	Pacientes con deterioro cognitivo o demencia debido a enfermedad de Alzheimer
Intervención	Tratamiento farmacológico con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide
Comparación	Placebo o tratamiento farmacológico de referencia
Outcome (resultado)	Eficacia clínica y seguridad

Estrategia de búsqueda bibliográfica

En este trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Se realizó una búsqueda específica, consultando las bases de datos Web of Science (WoS), Cochrane, PubMed y el buscador ClinicalTrials de la U.S. National Library of Medicine. Para obtener unos resultados de la máxima actualidad y evidencia científica posibles, se emplearon en la búsqueda los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con deterioro cognitivo o demencia por enfermedad de Alzheimer
- Pacientes con edad superior a 50 años
- Ensayos clínicos aleatorizados controlados doble ciego de fase III
- Resultados basados en eficacia clínica y seguridad
- Intervención con anticuerpos dirigidos contra la patología beta amiloide
- Estudios publicados en los últimos 11 años (2011 a 2022 incluidos)

Criterios de exclusión:

- Experimentación animal
- Pacientes con otras demencias no EA
- Tratamiento no farmacológico de la EA
- Ensayos clínicos en fases I y II
- Ensayos clínicos con resultados exclusivamente farmacocinéticos
- Estudios con resultados basados exclusivamente en biomarcadores
- Estudios con resultados basados exclusivamente en técnicas de neuroimagen
- Estudios observacionales
- Estudios abiertos

- Resultados provisionales o “interim”
- Artículos no escritos en inglés o español

Base de datos WoS:

Se emplearon los términos “Alzheimer disease” en el campo “Title”, “Beta amyloid” y “Antibody” en los campos “Topic” y el término “Phase 3” en el campo “All fields” conectados por el operador booleano “AND”. De esta forma, se obtuvieron 93 resultados.

Base de datos PubMed:

Se emplearon los términos “Alzheimer disease” y “Beta amyloid” en los campos “Title/Abstract” conectados por el operador booleano “AND”. Además, se utilizaron los filtros de “Ensayo clínico controlado y aleatorizado”. Así, se obtuvieron 29 resultados.

Base de datos Cochrane:

Se emplearon los términos “Alzheimer disease”, “Beta amyloid” y “Antibody” en los campos “Título/Resumen/Palabra clave” y el término “Phase 3” en el campo “Record Title” conectados por el operador booleano “AND”. Además, se utilizaron los filtros de “Ensayo clínico”. De esta forma, se obtuvieron 23 resultados.

Base de datos ClinicalTrials:

Esta base de datos ofrece un buscador de ensayos clínicos, donde se emplearon los términos “Alzheimer disease” en el campo “Condition disease” y “Beta amyloid” en el campo “Other terms”, conectados por el operador booleano “AND”. Además, se utilizaron los filtros de “Interventional (Clinical Trial)” en la casilla “Study Type” y “Phase 3” en el campo “Study pase”. De esta forma, se obtuvieron 35 resultados.

Con esta búsqueda intensiva en las 4 bases de datos se procedió a recuperar los 180 artículos (Figura 6). Excluyendo los duplicados, se revisaron por título y resumen un total de 146 artículos, de los que 90 no resultaron de interés para el actual trabajo de investigación. Los 56 restantes fueron evaluados a texto completo, descartando 44 por no satisfacer los criterios de inclusión y exclusión de la búsqueda. Por tanto, finalmente se obtuvo un resultado de 12 ensayos clínicos aleatorizados para incluir en la revisión sistemática, contenidos en 6 artículos de revistas científicas y en 4 publicaciones de la base de datos ClinicalTrials, que se muestran en el Anexo 5.

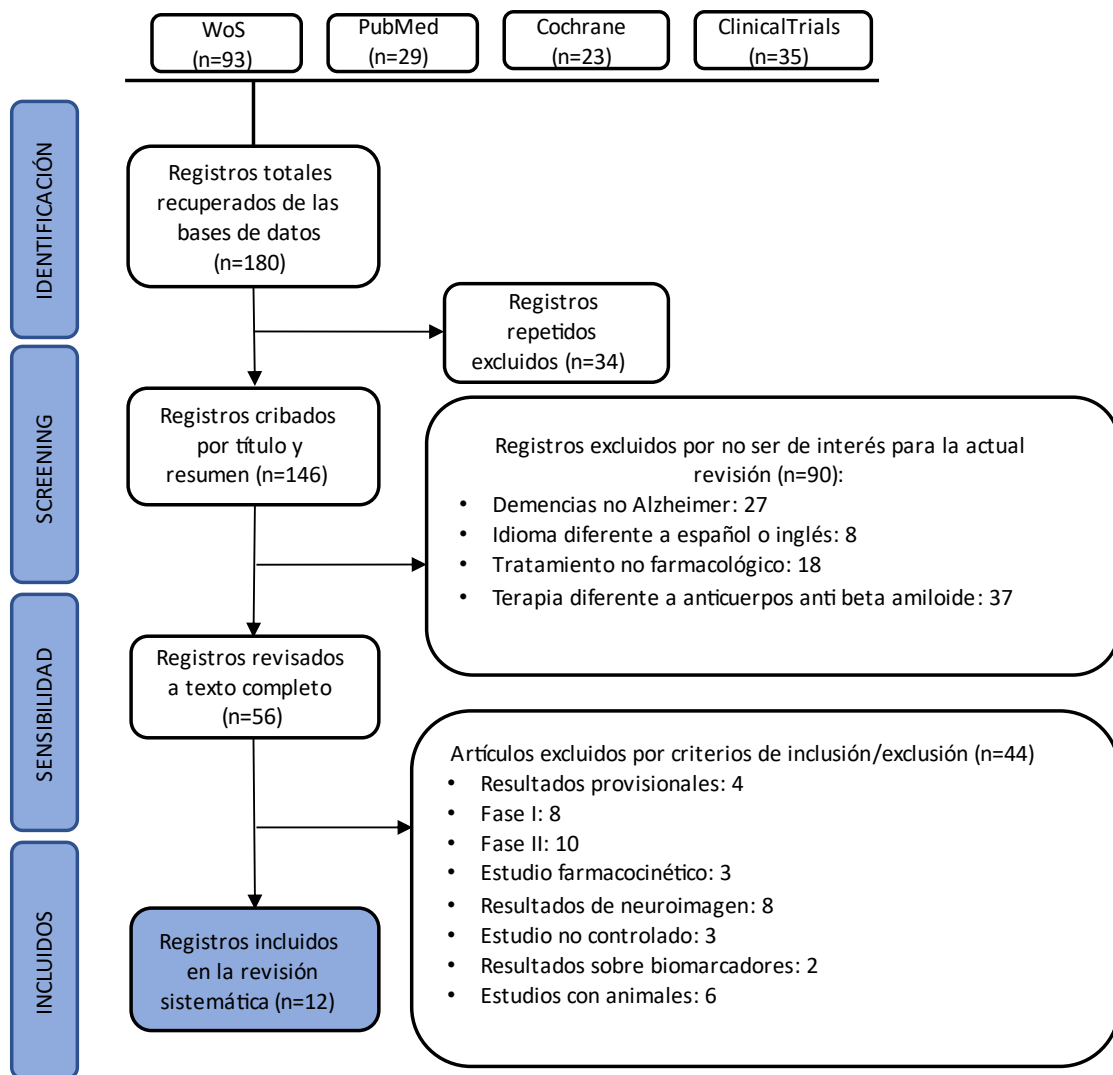


Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA 2009 que ilustra el proceso de selección de los estudios incluidos y excluidos de la revisión sistemática.

Abreviaturas: WoS, Web of Science.

5. RESULTADOS

Todos los ensayos clínicos incluidos en este apartado son ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, doble ciego y comparados con placebo. Además, todos los análisis estadísticos de eficacia fueron de superioridad en comparación con placebo y por intención a tratar.

Los resultados de eficacia clínica se calcularon con la diferencia media respecto a basal, es decir, restando el resultado obtenido al final del tratamiento menos el resultado basal obtenido antes de la primera dosis de tratamiento, en las escalas consideradas por los investigadores de cada ensayo clínico como variable principal de estudio. La comparación con placebo implica que al resultado se resta el valor obtenido en el grupo placebo.

En el Anexo 2 se muestra una tabla explicativa de las características básicas de las escalas empleadas en los ensayos clínicos, su nombre completo y la interpretación de sus resultados. Los cuestionarios de las escalas CDR-SB y MMSE, las más empleadas, se muestran en los Anexos 3 y 4, respectivamente. Además, los ensayos clínicos revisados en relación con el tratamiento farmacológico con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide se encuentran resumidos en las tablas de los Anexos 5 y 6, en base a sus resultados de eficacia clínica y seguridad, respectivamente.

5.1 Aducanumab

Para comprobar su eficacia clínica, se realizaron 2 ensayos clínicos de fase III con idéntico diseño y realizados al mismo tiempo, pero con diferentes pacientes. Fueron los estudios ENGAGE (23) y EMERGE (23), realizados con pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve debido a EA.

En ambos ensayos clínicos se estudiaron dos brazos de tratamiento con aducanumab a dosis baja o alta frente a placebo. La dosis baja fue de 3mg/kg de peso para los portadores del alelo ApoE E4 y de 6mg/kg para los no portadores. Por otro lado, la dosis alta fue de 6mg/kg para los portadores y de 10mg/kg para los no portadores.

El medicamento o el placebo se administró cada 4 semanas durante 78 semanas. La medida de las variables resultado se efectuó en la semana 78 de tratamiento. En el conjunto de participantes de los dos estudios, aproximadamente dos tercios eran portadores del alelo ApoE E4.

Cuando alrededor del 50% de los participantes terminaron las 78 semanas de tratamiento, se realizó un análisis provisional de futilidad que mostró ineficacia clínica de aducanumab, deteniendo así los dos ensayos clínicos. Sin embargo, aunque ambos estudios fueron interrumpidos antes de terminar, el análisis estadístico definitivo sí demostró en el caso del estudio EMERGE una eficacia significativa en el grupo tratado con dosis altas, como se expone. Los resultados de eficacia de ambos estudios se muestran en la Tabla 2. A continuación, se analizan pormenorizadamente los ensayos ENGAGE y EMERGE.

Resultados de eficacia clínica en ENGAGE (23)

En el estudio ENGAGE se incluyeron 1647 pacientes, 545 en el grupo placebo, 547 en el grupo de baja dosis y 555 en el grupo de alta dosis.

En el brazo de tratamiento con dosis baja se obtuvo una mejoría en el estado cognitivo y funcional en la escala CDR-SB de -0.18 puntos (IC 95%: -0.47 a 0.11; p= 0.225). Sin embargo, en el brazo de tratamiento de dosis alta se obtuvo un leve empeoramiento en el estado cognitivo y funcional en la escala CDR-SB de 0.03 puntos (IC 95%: -0.26 a 0.33; p= 0.833). Esto se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia clínica en los estudios EMERGE y ENGAGE de aducanumab.

Endpoint	EMERGE			ENGAGE		
	Placebo decline ± SE (n=548)	Difference vs placebo (%) 95% CI P		Placebo decline ± SE (n=545)	Difference vs placebo (%) 95% CI P	
		Low dose (n=543)	High dose (n=547)		Low dose (n=547)	High dose (n=555)
Primary						
CDR-SB*	1.74±0.11	-0.26 (-15%)	-0.39 (-22%)	1.56±0.11	-0.18 (-12%)	0.03 (2%)
		-0.57, 0.04	-0.69, -0.09		-0.47, 0.11	-0.26, 0.33
		.090	.012		.225	.833
Secondary						
MMSE†	-3.3±0.2	-0.1 (3%)	0.6 (-18%)	-3.5±0.2	0.2 (-6%)	-0.1 (3%)
		-0.7, 0.5	0.0, 1.1		-0.3, 0.7	-0.6, 0.5
		.758	.049		.479	.811
ADAS-Cog 13‡	5.16±0.40	-0.70 (-14%)	-1.40 (-27%)	5.14±0.38	-0.58 (-11%)	-0.59 (-11%)
		-1.76, 0.36	-2.46, -0.34		-1.58, 0.42	-1.61, 0.43
		.196	.010		.254	.258
ADCS-ADL-MCI§	-4.3±0.4	0.7 (-16%)	1.7 (-40%)	-3.8±0.3	0.7 (-18%)	0.7 (-18%)
		-0.3, 1.7	0.7, 2.7		-0.2, 1.6	-0.2, 1.6
		.151	<.001		.123	.151

Fuente: Budd Haeberlein S et al. 2022 (23).

Por otro lado, en el brazo de tratamiento con dosis baja se obtuvo una mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 0.2 puntos (IC 95%: -0.3 a 0.7; p= 0.479). En el brazo de tratamiento de dosis alta se obtuvo un empeoramiento en el estado cognitivo global en la escala MMSE de -0.1 puntos (IC 95%: -0.6 a 0.5; p= 0.811).

Sin embargo, ninguno de estos resultados alcanzó significación estadística en ninguna de las escalas evaluadas en todas las dosis empleadas. Los resultados de eficacia clínica basados en estas y otras escalas se muestran especificados en la Tabla 2.

Resultados de eficacia clínica en EMERGE (23)

En el estudio EMERGE se incluyeron 1638 pacientes, 548 en el grupo placebo, 543 en el grupo de baja dosis y 547 en el grupo de alta dosis.

En el brazo de tratamiento con dosis baja se obtuvo una mejoría en el estado cognitivo y funcional en la escala CDR-SB de -0.26 puntos pese a no ser estadísticamente significativa (IC 95%: -0.57 a 0.04; p= 0.09). En el brazo de tratamiento de dosis alta se obtuvo una mejoría en el estado cognitivo y funcional en la escala CDR-SB de -0.39 puntos, siendo estadísticamente significativa (IC 95%: -0.69 a -0.09; p= 0.012).

Por otro lado, en el brazo de tratamiento con dosis baja se obtuvo un empeoramiento no estadísticamente significativo en el estado cognitivo global en la escala MMSE de -0.1 puntos (IC 95%: -0.7 a 0.5; p= 0.758).

Sin embargo, en el caso de la dosis alta, aducanumab demostró mejoría clínica cognitiva y funcional estadísticamente significativa en todas las escalas mostradas a continuación: MMSE (diferencia con placebo de 0.6 puntos con un IC del 95% comprendido entre 0.0 y 1.1; p= 0.049); ADAS-Cog13 (diferencia con placebo de -1.40 con un IC del 95% comprendido entre -2.46 y -0.34; p= 0.010); y ADCS-ADL-MCI (diferencia con placebo de 1.7 puntos con un IC del 95% comprendido entre 0.7 y 2.7; p <0.001). Estos resultados de eficacia clínica se muestran especificados en la tabla 2.

Resultados de seguridad y tolerabilidad de aducanumab en los estudios ENGAGE y EMERGE

Debido a que los autores del estudio analizaron la seguridad y tolerabilidad de aducanumab de forma conjunta en los dos estudios, los resultados se presentan a continuación también de manera global para los dos ensayos (23).

La incidencia de efectos adversos o reacciones adversas medicamentosas (RAM) fue similar en ambos estudios. La incidencia y el tipo de reacciones adversas fueron las esperadas en una población normal con EA, excepto las reacciones de tipo anomalías en imagen relacionadas con el amiloide (ARIA). Los efectos adversos con una incidencia mayor al 10%, por orden de frecuencia, en cualquiera de los grupos fueron (23):

- ARIA-E (ARIA por edema): 2% en placebo, 26% en dosis baja, 35% en dosis alta, y 3% en placebo, 26% en dosis baja, y 36% en dosis alta, en EMERGE y ENGAGE, respectivamente
- Cefalea
- ARIA-H (ARIA por microhemorragia)
- Nasofaringitis
- Caída
- Mareo
- ARIA-HS (ARIA por siderosis superficial)

Por lo tanto, el efecto adverso con una mayor incidencia fue la reacción de tipo ARIA-E, con una mayor incidencia de reacciones tipo ARIA en los pacientes tratados con aducanumab, más frecuentes a mayor dosis empleada, y una incidencia del resto de reacciones similar entre los 3 grupos de tratamiento (sin diferencias relevantes). Todos los resultados de seguridad se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Incidencia de las reacciones adversas en los estudios EMERGE y ENGAGE.

	Event, n (%)					
	EMERGE			ENGAGE		
	Placebo	Low dose	High dose	Placebo	Low dose	High dose
Safety MRI population	n=544	n=537	n=541	n=532	n=545	n=554
ARIA-E	13 (2)	140 (26)	188 (35)	16 (3)	141 (26)	199 (36)
ApoE ε4 carriers	7/371 (2)	109/366 (30)	156/362 (43)	9/371 (2)	114/390 (29)	159/378 (42)
ApoE ε4 noncarriers	6/173 (4)	31/171 (18)	32/179 (18)	7/161 (4)	27/155 (17)	40/176 (23)
Brain microhemorrhage	37 (7)	87 (16)	108 (20)	34 (6)	89 (16)	104 (19)
Brain microhemorrhage in participants without ARIA-E	35 (7)	30 (8)	32 (9)	32 (6)	24 (6)	21 (6)
Localized superficial siderosis	14 (3)	52 (10)	73 (13)	10 (2)	51 (9)	89 (16)
Localized superficial siderosis in participants without ARIA-E	9 (2)	9 (2)	7 (2)	6 (1)	7 (2)	5 (1)
Safety population	n=547	n=544	n=547	n=540	n=549	n=558
Headache	84 (15)	110 (20)	107 (20)	81 (15)	99 (18)	115 (21)
Fall	71 (13)	68 (13)	76 (14)	57 (11)	80 (15)	86 (15)
Nasopharyngitis	91 (17)	71 (13)	89 (16)	64 (12)	65 (12)	68 (12)
Dizziness	44 (8)	42 (8)	55 (10)	54 (10)	49 (9)	54 (10)
SAE	81 (15)	72 (13)	73 (13)	70 (13)	76 (14)	79 (14)

Abreviaturas: SAE, reacciones adversas severas; Safety population, incluye todos los participantes randomizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento estudiado; Safety MRI population, incluye todos los participantes randomizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento estudiado y que se les realizó al menos una MRI (Resonancia magnética nuclear) post-basal.

Fuente: Budd Haerberlein S et al. 2022 (23).

Además, se notificaron 16 muertes a lo largo del período de seguimiento entre los dos estudios (n=5 en placebo; n=3 en dosis baja de aducanumab; n=8 en dosis alta de aducanumab), ninguna de ellas atribuidas por los investigadores al tratamiento.

Reacciones de tipo ARIA

Las reacciones de tipo ARIA fueron detectadas por los investigadores mediante *screening* con RMN (resonancia magnética nuclear) en las semanas 14, 22, 30, 42, 54, 66 y 78 de tratamiento.

La incidencia de reacciones de tipo ARIA-E fue mayor en el grupo tratado con dosis alta comparado con dosis baja y mayores en los portadores de ApoE E4 comparado con los no portadores, como se refleja en la Tabla 3.

En el conjunto combinado de los grupos de dosis alta en ambos ensayos, la incidencia de ARIA-E fue del 65% en los portadores homocigotos de ApoE E4 frente al 35% de los portadores heterocigotos. Además, la mayoría de estas reacciones ocurrieron en las primeras 8 dosis del fármaco, y el 98% se resolvieron durante el estudio. Sin embargo, el 10% de todos los pacientes tuvieron reacciones de tipo ARIA recurrentes en el grupo combinado de dosis alta durante el estudio (23).

La incidencia de ARIA-H y ARIA-HS fue mayor en los pacientes tratados con aducanumab que presentaron ARIA-E comparado con los que no tuvieron ARIA-E (ARIA-H: 20% vs 9%, respectivamente, en el grupo de alta dosis en EMERGE, y 19% vs 6% en el grupo de dosis alta de ENGAGE; ARIA-HS: 13% vs 2%, respectivamente, en el grupo de alta dosis de EMERGE y 16% vs 1% en el grupo de dosis alta de ENGAGE). Por tanto, los investigadores consideraron que la incidencia de ARIA-H y ARIA-HS en los pacientes tratados con aducanumab sin ARIA-E fue similar a los pacientes tratados con placebo.

En la relación a las manifestaciones clínicas que tuvieron las reacciones de tipo ARIA, solo una minoría de los pacientes con ARIA reportaron síntomas durante el episodio de esta reacción adversa (EMERGE: 20% dosis alta, 21% dosis baja, 4% placebo; ENGAGE: 29% dosis alta, 16% dosis baja, 5% placebo). Los síntomas notificados fueron transitorios e incluyeron cefalea, confusión, mareo y náuseas.

La incidencia de ARIA-E serio, es decir, que requiriera tratamiento o supusiese un peligro vital, fue poco frecuente en ambos estudios (EMERGE: 1.5% dosis alta, 0.9% dosis baja, y 0.2% placebo; ENGAGE: 1.4% dosis alta, 0.4% dosis baja, y 0.2% placebo). En el grupo de dosis alta, estos eventos fueron observados tanto en los portadores de ApoE (EMERGE: 1.1%; ENGAGE 1.3%) como en los no portadores (EMERGE: 2.2%; ENGAGE 1.4%).

Los síntomas presentados en estas reacciones serias fueron: estado confusional, delirium, convulsiones tónico-clónicas, cefalea, alteración de la marcha y deterioro de la memoria, siendo la más frecuente la cefalea (4 casos). No hubo eventos fatales debidos a ARIA en ningún estudio.

En resumen, la incidencia de ARIA-E, ARIA-H y ARIA-HS fue dosis dependiente y dependiente del número de alelos ApoE E4 portados (mayor si eran homocigotos). Además, se presentaron más frecuentemente de forma concomitante. Los síntomas de las reacciones de tipo ARIA fueron en su mayoría asintomáticas, aunque una minoría sí presentó síntomas, en su mayoría leves.

5.2 Solanezumab

Para testar su eficacia, se realizaron 3 ensayos clínicos de fase III, los estudios EXPEDITION 1 (24), EXPEDITION 2 (24) y EXPEDITION 3 (25).

Resultados de eficacia clínica en EXPEDITION 1 (24)

Se incluyeron 1012 pacientes con EA leve a moderada, recibiendo 506 placebo y 506 solanezumab 400mg en infusiones intravenosas cada 4 semanas durante 18 meses (80 semanas).

Solanezumab mostró una mejoría en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 11 de -0.8 puntos (IC 95%: -2.1 a 0.5; p = 0.24). Sin embargo, mostró un empeoramiento en las actividades básicas e instrumentales en la escala ADCS-ADL de -0.4 puntos (IC 95%: -2.3 y 1.4; p = 0.64).

Por otro lado, solanezumab mostró una mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 0.6 puntos (IC 95%: 0.0 y 1.2; p= 0.06).

Por ello, ninguno de los resultados fue estadísticamente significativo en ninguna de las 3 escalas.

Resultados de eficacia clínica en EXPEDITION 2 (24)

Se incluyeron 1040 pacientes con EA leve a moderada, recibiendo 519 placebo y 521 solanezumab 400mg, en infusiones intravenosas cada 4 semanas durante 18 meses (80 semanas).

Solanezumab mostró una mejoría en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 14 de -1.6 puntos, pese a no ser estadísticamente significativa (IC 95%: -3.1 a 0.1; p = 0.04).

También mostró una mejoría en las actividades básicas e instrumentales en la escala ADCS-ADL de 1.6 puntos, en cambio no es estadísticamente significativa (IC 95%: -0.2 a 3.3; p = 0.08).

Por otro lado, solanezumab mostró una mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 0.8 puntos siendo estadísticamente significativa (IC 95%: 0.2 a 1.4; p= 0.01).

Resultados de seguridad y tolerabilidad en los estudios EXPEDITION 1 y 2 (24)

Debido a que el análisis de los efectos adversos observados en los participantes de ambos estudios fue analizado en conjunto por los investigadores (grupo placebo n=1025 y grupo tratado con solanezumab n=1027), en este trabajo se presentan de la misma manera (24).

La incidencia de reacciones adversas severas ocurridas durante el estudio se consideró baja y menos frecuentes en el grupo tratado con solanezumab respecto a placebo: las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones (32.2% en los tratados con solanezumab y 36.8% en el grupo placebo), seguidos de los trastornos gastrointestinales (25.5% de incidencia en los tratados con solanezumab y 27.1% en el grupo placebo) y de las alteraciones psiquiátricas (24.8% en los tratados con solanezumab y 28.1% en el grupo placebo).

La incidencia de ARIA-E fue ligeramente superior en el grupo tratado con solanezumab (0.9%) frente a placebo (0.4%). Sin embargo, las reacciones de tipo ARIA-H fue ligeramente superior en el grupo placebo (5.6%) frente al grupo tratado con solanezumab (4.9%). El resto de las reacciones adversas se detallan en el Anexo 7.

Se produjeron 19 fallecimientos en los pacientes tratados con placebo, y 24 en los tratados con solanezumab, aunque el análisis de las causas de muerte no reveló la existencia de una clara relación con el tratamiento.

Resultados de eficacia clínica en EXPEDITION 3 (25)

En este ensayo clínico se comparó el uso de solanezumab a una dosis de 400mg en infusión intravenosa cada 4 semanas durante 76 semanas, frente a placebo. Se incluyeron 2129 pacientes con demencia leve por EA, recibiendo 1072 placebo y 1057 solanezumab.

Solanezumab mostró una mejoría en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 14 de -0.80 puntos, aunque no es estadísticamente significativa (IC 95%: -1.73 a 0.14; p = 0.10).

Por otro lado, solanezumab mostró una mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 0.49 puntos pese a no ser estadísticamente significativa (IC 95%: 0.10 a 0.88; p no evaluada).

Resultados de seguridad y tolerabilidad en EXPEDITION 3 (25)

Hubo un discreto aumento de la incidencia de reacciones adversas en el grupo tratado con solanezumab (84.5%) frente al grupo placebo (83.4%) durante el periodo de estudio. Dentro del grupo tratado con solanezumab, hubo 4 categorías de eventos que ocurrieron significativamente más que en el grupo placebo: deficiencia de vitamina D, congestión nasal,

osteoartritis espinal y disuria. Sin embargo, las alteraciones de la marcha y la somnolencia ocurrieron más frecuentemente en el grupo placebo.

En relación con los casos de ARIA-E, hubo un caso en el grupo tratado con solanezumab y 2 casos en el grupo placebo, todos ellos asintomáticos. Además, no hubo diferencias significativas entre ambos brazos del estudio en la incidencia de ARIA-H o ARIA-HS.

En resumen, el tratamiento con solanezumab no mostró una incidencia relevantemente mayor de efectos adversos graves, fallecimiento o ARIA respecto a placebo.

5.3 Gantenerumab

Para estudiar su eficacia en la mejora del deterioro cognitivo en pacientes con EA, se realizó un ensayo clínico de fase III, el estudio "Scarlet RoAD", en el que se compararon dos brazos de tratamiento con gantenerumab a dosis baja o alta, en pacientes con EA prodrómica confirmada mediante estudio de beta amiloide en líquido cefalorraquídeo (LCR). La dosis baja fue de 105mg y la dosis alta fue de 225mg. El medicamento o el placebo se administró cada 4 semanas por vía subcutánea en la región abdominal durante 104 semanas (2 años).

Resultados de eficacia clínica en SCarlet RoAD (26)

En el estudio se incluyeron 797 pacientes que recibieron al menos una dosis de medicamento o placebo (266, 271 y 260 en grupo placebo, dosis baja y dosis alta, respectivamente), de los cuales, 316 completaron los 2 años de tratamiento, 203 discontinuaron el estudio (siendo las reacciones adversas el motivo más frecuente de abandono), y 278 no completaron el estudio debido a la detención del ensayo clínico antes de tiempo por un análisis de futilidad.

Este análisis mostró ineficacia clínica cuando aproximadamente el 50% de los participantes habían terminado el estudio. El ensayo se detuvo por motivos de eficacia, no por motivos de seguridad. Por lo tanto, los resultados finales publicados por los investigadores y reflejados en este trabajo fueron considerados estrictamente descriptivos y exploratorios.

En el brazo de tratamiento con dosis baja se obtuvo un empeoramiento en el estado cognitivo y funcional en la escala CDR-SB de 0.10 puntos (IC 95%: -0.35 a 0.54; p= 0.67).

En el brazo de tratamiento de dosis alta se apreció un empeoramiento en el estado cognitivo y funcional en la escala CDR-SB de 0.18 puntos (IC 95%: -0.28 a 0.63; p=0.45).

Con ninguna de las dosis utilizadas los resultados fueron estadísticamente significativos al aplicar ambas escalas.

Por otro lado, en el brazo de tratamiento con dosis baja se obtuvo un empeoramiento en el estado cognitivo global en la escala MMSE de -0.1 puntos (IC 95%: -0.9 a 0.71; p= 0.81).

En el brazo de tratamiento de dosis alta se obtuvo una mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 0.34 puntos (IC 95%: -0.54 a 1.22; p= 0.45). Los resultados de eficacia clínica basados en estas y otras escalas se muestran especificados en la Tabla 4.

Por lo tanto, en la escala MMSE, con independencia de la dosis administrada, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4. Resultados de eficacia clínica en el estudio SCarlet RoAD con gantenerumab.

At week 104	Placebo	Gantenerumab 105 mg		Gantenerumab 225 mg	
	LS mean (95% CI)	LS mean (95% CI)	<i>p</i> Value vs placebo	LS mean (95% CI)	<i>p</i> Value vs placebo
Primary endpoint					
CDR-SB					
Change from baseline	1.60 (1.28, 1.91)	1.69 (1.37, 2.01)	–	1.73 (1.42, 2.04)	–
Difference from placebo	–	0.10 (–0.35, 0.54)	0.67	0.18 (–0.28, 0.63)	0.45
Secondary endpoint					
ADAS-Cog 13					
Change from baseline	5.77 (4.54, 6.99)	5.14 (3.91, 6.38)	–	5.54 (4.21, 6.87)	–
Difference from placebo	–	–0.62 (–2.34, 1.09)	0.48	–0.27 (–2.23, 1.70)	0.79
FAQ					
Change from baseline	4.70 (3.71, 5.68)	5.93 (4.93, 6.93)	–	4.57 (3.58, 5.55)	–
Difference from placebo	–	1.23 (–0.16, 2.62)	0.08	–0.27 (–1.72, 1.18)	0.72
MMSE					
Change from baseline	–2.93 (–3.50, –2.35)	–3.02 (–3.60, –2.44)	–	–2.73 (–3.33, –2.14)	–
Difference from placebo	–	–0.10 (–0.90, 0.71)	0.81	0.34 (–0.54, 1.22)	0.45

Fuente: Ostrowitzki S et al. 2017 (26).

Resultados de seguridad y tolerabilidad en SCarlet RoAD

Para el estudio de la seguridad del fármaco se incluyeron los 797 participantes, que al menos recibieron una dosis de tratamiento o placebo.

No hubo diferencias notables en la incidencia de efectos adversos serios y muertes entre los grupos tratados con gantenerumab y placebo.

Hubo tres efectos adversos con una incidencia mayor al 5% en el grupo tratado con gantenerumab y con una incidencia dos veces mayor que en el grupo placebo (26):

- Eritema de la zona de inyección: 13.5%, 10.7% y 1.1% de incidencia en dosis alta, dosis baja y placebo, respectivamente
- ARIA-E: 13.5%, 6.6% y 0.8% de incidencia en dosis alta, dosis baja y placebo, respectivamente
- ARIA-H: 16.9%, 22.9% y 13.2% de incidencia en dosis alta, dosis baja y placebo, respectivamente

La incidencia de ARIA-E fue dosis dependiente, y también mayor en pacientes portadores del alelo ApoE E4, y ocurrieron con poca frecuencia en el grupo placebo. Ocurrieron principalmente durante los primeros 3 y 6 meses de tratamiento, disminuyendo su incidencia tras 9 meses y presentando una tasa de recurrencia baja (13.8%) en los pacientes que reiniciaron tratamiento con la mitad de la dosis original. Más del 80% de estas reacciones fueron asintomáticas, siendo la cefalea la RAM más frecuente.

La incidencia de ARIA-H también fue mayor en portadores de ApoE E4.

5.4 Bapineuzumab

Para evaluar su eficacia en la mejora del deterioro cognitivo en pacientes con EA, se realizaron cuatro ensayos clínicos de fase III, los estudios “Bapineuzumab 301” y “Bapineuzumab 302”, “Bapineuzumab 3000” y “Bapineuzumab 3001”. El análisis de los resultados fue por intención de tratar en todos los participantes que recibieron al menos una dosis y que fueron evaluados en las escalas primarias al menos una vez después de basal.

Resultados de eficacia clínica en el estudio Bapineuzumab 301 (27)

En este ensayo clínico se incluyeron 1114 pacientes no portadores del alelo ApoE E4 con EA leve a moderada que recibieron al menos una dosis de placebo (n=493) o de bapineuzumab dosis baja (0.5mg/kg, n=314), o bapineuzumab dosis alta (1mg/kg, n=307). La medicación se administró de forma intravenosa cada 13 semanas durante 78 semanas.

El brazo de tratamiento con dosis baja mostró una mejoría en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 11 de -0.3 puntos (IC 95%: -1.8 a 1.1; p= 0.64). Además, este brazo de tratamiento mostró una mejoría en las actividades básicas e instrumentales en la escala DAD de 2.8 puntos (IC 95%: -0.2 a 5.8; p= 0.07).

Por otro lado, en el brazo de tratamiento con dosis baja se obtuvo una mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 0.4 puntos (IC 95%: -0.3 a 1.2; p=0.29).

El brazo de tratamiento de dosis alta mostró un empeoramiento en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 11 de 0.4 puntos (IC 95%: -1.1 a 1.8; p= 0.62). Además, este brazo de tratamiento mostró una mejoría en las actividades básicas e instrumentales en la escala DAD de 0.9 puntos (IC 95%: -2.1 a 4.0; p= 0.55).

Por otro lado, en el brazo de tratamiento de dosis alta se obtuvo una leve mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 0.2 puntos (IC 95%: entre -0.6 y 0.9; p=0.66).

En ninguno de los resultados presentados anteriormente hubo diferencias significativas en los resultados al aplicar las escalas con las diferentes dosis administradas. Los resultados de eficacia clínica basados en estas y otras escalas se muestran especificados en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de eficacia clínica en el estudio Bapineuzumab 302 y 301.

End Point	Placebo		Bapineuzumab, 0.5 mg/kg		Bapineuzumab, 1.0 mg/kg		
	Change	Change	Least Squares Mean Difference from Placebo (95% CI)	P Value	Change	Least Squares Mean Difference from Placebo (95% CI)	P Value
Carrier study†							
ADAS-cog11 total score	8.7±0.5	8.5±0.4	-0.2 (-1.4 to 1.0)	0.80			
DAD total score	-16.2±1.0	-17.4±0.8	-1.2 (-3.8 to 1.3)	0.34			
Clinical Dementia Rating Scale– Sum of Boxes total score‡	3.0±0.2	3.3±0.1	0.2 (-0.2 to 0.6)	0.25			
Neuropsychological Test Battery total score§	-0.204±0.029	-0.213±0.024	-0.009 (-0.082 to 0.065)	0.82			
MMSE total score	-4.5±0.2	-4.7±0.2	-0.2 (-0.9 to 0.4)	0.50			
Dependence Scale¶	1.4±0.1	1.6±0.1	0.2 (-0.1 to 0.5)	0.30			
Noncarrier study							
ADAS-cog11 total score	7.4±0.5	7.1±0.6	-0.3 (-1.8 to 1.1)	0.64	7.8±0.6	0.4 (-1.1 to 1.8)	0.62
DAD total score	-15.5±1.0	-12.7±1.2	2.8 (-0.2 to 5.8)	0.07	-14.6±1.2	0.9 (-2.1 to 4.0)	0.55
Clinical Dementia Rating Scale– Sum of Boxes total score‡	2.6±0.2	2.6±0.2	0.0 (-0.5 to 0.5)	0.97	2.8±0.2	0.2 (-0.3 to 0.7)	0.42
Neuropsychological Test Battery total score§	-0.111±0.025	-0.143±0.031	-0.032 (-0.109 to 0.045)	0.42	-0.069±0.032	0.042 (-0.036 to 0.121)	0.29
MMSE total score	-3.9±0.2	-3.5±0.3	0.4 (-0.3 to 1.2)	0.29	-3.7±0.3	0.2 (-0.6 to 0.9)	0.66
Dependence Scale¶	1.4±0.1	1.3±0.1	-0.1 (-0.4 to 0.3)	0.74	1.5±0.2	0.1 (-0.2 to 0.5)	0.46

Carrier study constituye el estudio Bapineuzumab 302; Noncarrier study constituye el estudio Bapineuzumab 301.

Fuente: Salloway S et al. 2014 (27).

Resultados de eficacia clínica en el estudio Bapineuzumab 302 (27)

En este ensayo clínico se incluyeron 1090 pacientes portadores del alelo ApoE E4 con EA leve a moderada que recibieron al menos una dosis de placebo (n=432) o de bapineuzumab 0.5mg/kg de peso (n=658). La medicación se administró de forma intravenosa cada 13 semanas durante 78 semanas.

Bapineuzumab 0.5mg/kg de peso mostró una mejoría en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 11 de -0.2 puntos (IC 95%: -1.4 a 1.0; p= 0.80). Sin embargo, bapineuzumab mostró un empeoramiento en las actividades básicas e instrumentales en la escala DAD de -1.2 puntos (IC 95%: -3.8 a 1.3; p= 0.34).

Por otro lado, se obtuvo un empeoramiento en el estado cognitivo global en la escala MMSE de -0.2 puntos (IC 95%: -0.9 a 0.4; p=0.50).

No hubo diferencias significativas en los resultados en ningún caso al aplicar ambas escalas. Los resultados de eficacia clínica basados en estas y otras escalas se muestran especificados en la Tabla 5.

Resultados de seguridad y tolerabilidad en los estudios 301 y 302 (27)

En el estudio de la incidencia de reacciones adversas se analizaron los datos de los dos estudios en conjunto.

En el estudio 301, inicialmente se había diseñado un grupo tratado con bapineuzumab a dosis de 2mg/kg de peso, pero este grupo fue discontinuado por la mayor incidencia de ARIA-E. Este grupo inicialmente tratado con 2mg/kg fue reasignado en el grupo de 1mg/kg e incluido en el estudio de seguridad, pero no en el de eficacia. De esta forma, el número de participantes incluidos en los resultados de seguridad en el estudio 301 fue de 525, 337, 329 y 141 en placebo,

0.5mg/kg, 1mg/kg y 2mg/kg, respectivamente, y en el estudio 302 fue de 448 y 673 en el grupo placebo y el grupo bapineuzumab, respectivamente.

En ambos estudios la incidencia de reacciones adversas ocurridas durante el estudio fue similar en el grupo placebo y en los grupos tratados con bapineuzumab. La incidencia de estas reacciones adversas se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de seguridad en los estudios bapineuzumab 301 y 302.

Adverse Event	Placebo	Bapineuzumab, number of patients (percent)		
		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg
<i>Carrier study†‡</i>				
Amyloid-related imaging abnormalities with edema	1 (0.2)	103 (15.3)		
Fall	64 (14.3)	100 (14.9)		
Headache	48 (10.7)	78 (11.6)		
<i>Noncarrier study‡</i>				
Amyloid-related imaging abnormalities with edema	1 (0.2)	14 (4.2)	31 (9.4)	20 (14.2)
Fall	73 (13.9)	43 (12.8)	43 (13.1)	23 (16.3)
Urinary tract infection	59 (11.3)	40 (11.9)	42 (12.8)	15 (10.6)
Anxiety	43 (8.2)	19 (5.6)	39 (11.9)	11 (7.8)
Headache	49 (9.4)	30 (8.9)	34 (10.3)	16 (11.3)
Agitation	37 (7.1)	26 (7.7)	15 (4.6)	16 (11.3)

Carrier study constituye el estudio Bapineuzumab 302; Noncarrier study constituye el estudio Bapineuzumab 301.

Fuente: Salloway S et al. 2014 (27).

La incidencia de ARIA-E en ambos estudios fue la reacción adversa más notable, siendo dosis-dependiente y teniendo una incidencia del 15.3% de los portadores del alelo ApoE E4 tratados con bapineuzumab, con una incidencia del 11.4% entre los heterocigotos y del 27.3% de los homocigotos. En los no portadores, la incidencia fue del 4.2%, 9.4% y 14.2% en dosis de 0.5mg/kg, 1mg/kg y 2mg/kg, respectivamente. Sin embargo, solamente un 0.2% de los pacientes tratados con placebo presentó reacción de tipo ARIA-E.

La mayoría de las ARIA-E ocurrieron entre las primeras 3 infusiones de bapineuzumab, y la mayoría fueron asintomáticos: un 84.5% de los portadores del alelo y un 64.3%, 83.9% y 45% de los no portadores tratados con 0.5mg/kg, 1mg/kg y 2mg/kg, respectivamente, fueron asintomáticos para esta anomalía de imagen.

Estudios Bapineuzumab 3000 y 3001 (28)

Ambos estudios fueron terminados prematuramente debido a la ausencia de eficacia observada en los estudios 301 y 302, por lo que un 13.5% y 14.8% del conjunto de los pacientes tratados con bapineuzumab y placebo, respectivamente, no completaron todas las dosis de tratamiento previstas debido a la discontinuación del ensayo por parte de los investigadores.

Resultados de eficacia clínica en el estudio Bapineuzumab 3000

Inicialmente en el ensayo Bapineuzumab 3000 un grupo de pacientes fue tratado con bapineuzumab 2mg/kg, pero fue discontinuado debido a la alta tasa de ARIA-E sintomático. Finalmente, este grupo fue reasignado al grupo de 1mg/kg. De esta forma, los participantes incluidos en este ensayo clínico fueron 847 pacientes no portadores del alelo ApoE E4, con EA leve a moderada, de los cuales recibieron al menos una dosis de placebo 328, de bapineuzumab 0.5mg/kg de peso 255, y de bapineuzumab 1mg/kg n=253.

La medicación se administró de forma intravenosa cada 13 semanas durante 78 semanas. De los 847 pacientes, solo 329 completaron todas las dosis planificadas de tratamiento, siendo la causa principal de discontinuación la finalización precoz del ensayo (28).

El brazo de tratamiento con dosis de 0.5mg/kg de peso de bapineuzumab mostró una mejoría en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 11 de -1.83 puntos (IC 95%: -3.71 a 0.05; p= 0.057). Además, este brazo de tratamiento mostró una mejoría en las actividades básicas e instrumentales en la escala DAD de 1.51 puntos (IC 95%: -2.48 a 5.49; p= 0.459) (29).

El brazo de tratamiento de dosis de 1.0mg/kg de peso de bapineuzumab mostró un empeoramiento en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 11 de 0.19 puntos (IC 95%: -1.73 a 2.10; p= 0.848). Además, este brazo de tratamiento mostró una mejoría en las actividades básicas e instrumentales en la escala DAD de 1.01 puntos (IC 95%: -3.04 a 5.07; p= 0.623) (29).

Por tanto, estos resultados muestran que existe una mejoría clínica menor en ambas escalas en el grupo de dosis más alta (1mg/kg), a pesar de no ser estadísticamente significativos en ninguna de las dosis empleadas.

Los resultados obtenidos en el resto de las escalas empleadas como variables secundarias no fueron estadísticamente significativos, y los resultados en la escala MMSE no fueron analizados (28).

Resultados de eficacia clínica en el estudio Bapineuzumab 3001

En este ensayo clínico se incluyeron 1081 pacientes portadores del alelo ApoE E4, con EA leve a moderada, que recibieron al menos una dosis de placebo (n=431) o de bapineuzumab 0.5mg/kg de peso (n=650). La medicación se administró de forma intravenosa cada 13 semanas. De esos 1081 pacientes, solo 683 completaron todas las dosis de tratamiento previstas (28).

Bapineuzumab mostró un empeoramiento en el estado cognitivo en la escala ADAS-Cog 11 de 0.02 puntos (IC 95%: -1.18 a 1.22; p= 0.979). Por otro lado, bapineuzumab mostró una mejoría en las actividades básicas e instrumentales en la escala DAD de 0.04 puntos (IC 95%: -2.5 a 2.6; p= 0.973) (30).

Sin embargo, estos resultados no alcanzaron significación estadística. Los resultados obtenidos en el resto de las escalas empleadas como variables secundarias fueron considerados no estadísticamente significativos, y la escala MMSE no fue evaluada (28).

Resultados de seguridad y tolerabilidad en Bapineuzumab 3000 y 3001 (28)

En el estudio de seguridad se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco o placebo.

Las reacciones adversas con una diferencia de incidencia entre los brazos de tratamiento y placebo superior al 3% fueron las reacciones de tipo ARIA-E y ARIA-H (mayores en los tratados con bapineuzumab), y ansiedad y cefalea (mayores en el grupo placebo).

En los portadores del alelo ApoE E4, las reacciones adversas tuvieron una incidencia del 34.6% en los tratados con bapineuzumab, y un 22.1% en el grupo placebo, y en los no portadores del alelo la incidencia fue considerada similar en el grupo placebo y dosis baja (18.4% y 18.3%, respectivamente), pero superior en los tratados con dosis alta (30%).

Analizando los resultados en función de si los participantes eran o no portadores del alelo ApoE E4, se obtuvieron los siguientes resultados:

Portadores del alelo ApoE E4 (Bapineuzumab 3001)

Las reacciones adversas consideradas de importancia clínica diferentes a ARIA-E o reacciones de hipersensibilidad, tuvieron una incidencia menor al 1.2% y sin diferencias entre placebo y bapineuzumab, como se muestra en la Tabla 7. Curiosamente, hubo incidencias mayores de hipersensibilidad en los pacientes tratados con placebo respecto a los tratados con bapineuzumab.

La incidencia de reacciones de tipo ARIA-E en los portadores del alelo fue mayor en los tratados con bapineuzumab (16.7%) frente a placebo (2.1%), así como la discontinuación del tratamiento debido a ARIA-E (2.9% del total y 0.5%, respectivamente).

Por otro lado, las convulsiones, la trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, y la hemorragia intracraneal fueron más frecuentes, y las reacciones de hipersensibilidad menos frecuentes, en el grupo tratado con bapineuzumab respecto a placebo.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragia intracraneal entre el grupo placebo y grupo bapineuzumab.

No portadores del alelo ApoE E4 (Bapineuzumab 3000):

Todas las reacciones adversas diferentes a ARIA-E ocurrieron en menos de un 2% en los 3 grupos. La incidencia de hipersensibilidad en la zona de inyección fue baja y similar en los 3 grupos de tratamiento.

Los no portadores mostraron unas incidencias de ARIA-E dosis-dependiente, del 0.6%, 4.9% y 11.8% en los grupos de placebo, baja dosis y alta dosis, respectivamente. Además, la discontinuación debido a ARIA-E fue mayor en el grupo tratado con bapineuzumab a alta dosis respecto a baja dosis y placebo (3.0%, 1.0% y 0.6%, respectivamente).

Por último, la incidencia de hemorragias intracraneales y de convulsiones fue mayor en el grupo placebo respecto a ambos grupos de tratamiento con bapineuzumab.

En resumen, en ambos estudios las reacciones de tipo ARIA-E fueron las reacciones adversas más remarcables, y no hubo ningún otro tipo de reacciones inesperadas.

Tabla 7. Incidencia de efectos adversos considerados de mayor importancia clínica en los estudios Bapineuzumab 3000 y 3001.

Event, n, % (95% CI)	ApoE ε4 carrier study		ApoE ε4 noncarrier study		
	Placebo (n = 439)	BAP 0.5 (n = 654)	Placebo (n = 344)	BAP 0.5 (n = 267)	BAP 1.0 (n = 263)
ARIA-E	9 2.05 (0.94, 3.86)	109 16.67 (13.89, 19.75)	2 0.58 (0.07, 2.08)	13 4.87 (2.62, 8.18)	31 11.79 (8.15, 16.3)
Intracranial hemorrhage	5 1.14 (0.37, 2.64)	6 0.92 (0.34, 1.99)	7 2.03 (0.82, 4.15)	2 0.75 (0.09, 2.68)	1 0.38 (0.01, 2.10)
Seizures/convulsions	1 0.23 (0.01, 1.26)	7 1.07 (0.43, 2.19)	3 0.87 (0.18, 2.53)	1 0.37 (0.01, 2.07)	0 0.00 (0.00, 1.39)
DVT/PE	2 0.46 (0.06, 1.64)	8 1.22 (0.53, 2.40)	0 0.00 (0.00, 1.07)	1 0.37 (0.01, 2.07)	1 0.38 (0.01, 2.10)
Hypersensitivity reactions	19 4.33 (2.63, 6.68)	18 2.75 (1.64, 4.32)	6 1.74 (0.64, 3.76)	5 1.87 (0.61, 4.32)	4 1.52 (0.42, 3.85)
Intraparenchymal hemorrhage	2 0.46 (0.06, 1.64)	5 0.76 (0.25, 1.78)	0 0.00 (0.00, 1.07)	0 0.00 (0.00, 1.37)	0 0.00 (0.00, 1.39)

Abreviaturas: ARIA-E, anormalidades en imagen relacionadas con el amiloide por edema; BAP, bapineuzumab; DVT/PE, trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar; ApoE E4 carrier Study incluye los pacientes del estudio Bapineuzumab 3001; ApoE E4 noncarrier Study incluye los pacientes del estudio Bapineuzumab 3000.

Fuente: Vandenberg R et al. 2016 (28).

5.5 Crenezumab

Para estudiar su eficacia en la mejora del deterioro cognitivo en pacientes con EA, se realizaron dos ensayos clínicos de fase III, los estudios “CREAD 1” y “CREAD 2”. A los pacientes se les administró cada 4 semanas por un período de 100 semanas infusiones intravenosas con placebo o 60mg/kg de crenezumab. En estos estudios se incluyeron pacientes con EA prodrómica a leve.

Sin embargo, ambos ensayos clínicos fueron finalizados precozmente por un análisis de los resultados provisionales que mostraron ineficacia en la mejoría clínica y una predicción de no cumplir los criterios fijados de eficacia. Por lo tanto, el número de pacientes que completó el estudio fue muy inferior al esperado.

Resultados de eficacia clínica en el estudio CREAD 1 (31)

En este ensayo clínico se incluyeron 813 participantes, siendo 409 incluidos en el grupo placebo y 404 en el grupo tratado con crenezumab.

Sin embargo, solamente completaron el estudio 88 participantes en el grupo placebo y 85 participantes en el grupo crenezumab, que fueron los empleados para el análisis de resultados de eficacia clínica. La razón principal de abandono fue la detención del estudio. Del total, 809 recibieron al menos una dosis, que fueron los incluidos en el análisis de los resultados de seguridad.

Crenezumab mostró una mejoría en el estado cognitivo y funcional en la escala CDR-SB de -0.17 puntos (IC 95%: -0.86 a 0.53; E.E. (error estándar) = 0.24). Sin embargo, crenezumab mostró una mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 0.33 puntos (IC 95%: -0.62 a 1.29; E.E.=0.486).

En ambas escalas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Resultados de seguridad y tolerabilidad del estudio CREAD 1

Para el análisis de estos resultados se incluyeron 809 pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco (n=404) o placebo (n=405).

Las reacciones adversas no severas tuvieron una incidencia similar en ambos grupos (52.84% y 55.69% en el grupo placebo y crenezumab, respectivamente), incluyendo diarrea, náuseas, fatiga e infecciones leves.

Por otro lado, las reacciones adversas severas tuvieron también una incidencia similar en ambos grupos (15.56% en placebo y 16.58% en crenezumab), teniendo todas ellas una incidencia menor al 1% salvo la neumonía, levemente mayor en los tratados con crenezumab (1.24% y 0.74% en el grupo de crenezumab y placebo, respectivamente).

La mortalidad por cualquier causa sí fue ligeramente mayor en el grupo tratado con crenezumab (1.98%) respecto a placebo (1.23%).

Por lo tanto, no hubo diferencias significativas entre el grupo placebo y el tratado con crenezumab, aunque estos datos deben ser interpretados con cautela al haberse detenido el estudio antes de tiempo y no haber recibido la pauta completa todos los pacientes.

Resultados de eficacia clínica en el estudio CREAD 2(32)

En este ensayo clínico se incluyeron 806 participantes, siendo 399 incluidos en el grupo placebo y 407 en el grupo tratado con crenezumab. Sin embargo, ninguno de los participantes completó el estudio, siendo la razón principal de abandono fue la detención del estudio.

Del total, recibieron al menos una dosis 802, que fueron los incluidos en el análisis de los resultados de seguridad. En el análisis de resultados primarios y secundarios fueron incluidos 15 pacientes en el grupo placebo y 12 en el grupo de tratamiento con crenezumab.

Crenezumab mostró un empeoramiento en el estado cognitivo y funcional en la escala CDR-SB de 1.30 puntos (IC 95%: 0.00 a 2.60; E.E.= 0.633). Además, crenezumab mostró un empeoramiento en el estado cognitivo global en la escala MMSE de -0.41 puntos (IC 95%: -2.42 a 1.60; E.E.=0.985).

No hubo diferencias significativas en los resultados en ningún caso al aplicar ambas escalas.

Estos resultados han de ser interpretados con cautela, ya que ninguno de los participantes completó el estudio, y sólo fueron analizados los resultados de 15 pacientes del grupo placebo y 12 del grupo crenezumab.

Resultados de seguridad y tolerabilidad del estudio CREAD 2

Para el análisis de estos resultados se incluyeron 802 pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco (n=399) o placebo(n=407).

Las reacciones adversas no severas tuvieron una incidencia similar en ambos grupos (19.35% y 21.04% en el grupo placebo y crenezumab, respectivamente), incluyendo cefalea, infecciones leves e hipertensión. Las reacciones adversas severas tuvieron una incidencia levemente mayor en el grupo placebo (10.55%) respecto a crenezumab (8.17%), incluyendo diarrea, náuseas, fatiga e infecciones leves.

Sin embargo, no hubo ninguna reacción adversa severa con una incidencia mayor al 1% en el grupo tratado con crenezumab, y la caída sí que fue mayor al 1% en el grupo placebo.

La mortalidad por cualquier causa fue ligeramente mayor en el grupo tratado con placebo (1.51%) respecto a crenezumab (0.00%).

Por lo tanto, no hubo diferencias significativas entre el grupo placebo y el tratado con crenezumab, aunque estos datos deben ser interpretados con cautela al haberse detenido el estudio antes de tiempo y no haber recibido la pauta completa todos los pacientes.

5.6 Análisis comparativo de la eficacia clínica en la escala MMSE

Para comparar la eficacia clínica en la mejoría del estado cognitivo global entre estos fármacos, se ha empleado la escala MMSE, ya que constituye una de las escalas clínicas más empleadas en la práctica clínica diaria en todo el mundo. Además, esta escala fue evaluada y analizada en todos los ensayos clínicos empleados en este trabajo a excepción de bapineuzumab 3000 y 3001, por lo que no se han incluido en esta comparativa.

Los fármacos que demostraron mejoría estadísticamente significativa fueron aducanumab a dosis de 10mg/kg en EMERGE y solanezumab en EXPEDITION 2 (Figura 7). El resto de los anticuerpos mostró una mejoría en el estado cognitivo global, aunque sin llegar a ser resultados estadísticamente significativos.

Como se muestra en la misma figura, los siguientes fármacos mostraron empeoramiento clínico (aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos):

- Aducanumab a dosis de 10mg/kg y 6 mg/kg en el estudio ENGAGE y EMERGE, respectivamente
- Gantenerumab a dosis de 105mg en Scarlet Road
- Bapineuzumab a dosis de 0.5mg/kg en Bapineuzumab 302
- Crenezumab a dosis de 60mg/kg en el estudio CREAD 2

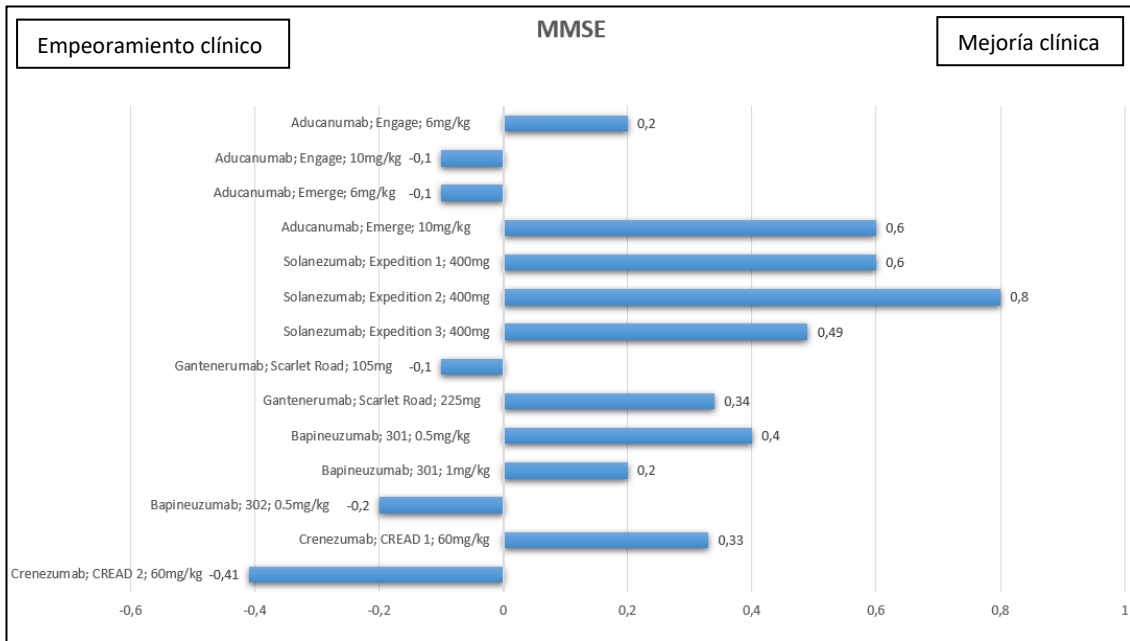


Figura 7. Se muestran los resultados globales en la escala MMSE en la última semana de tratamiento de cada anticuerpo monoclonal, comparado con placebo.

6. DISCUSIÓN

El tratamiento con anticuerpos monoclonales en la EA busca la mejoría en el estado cognitivo, funcional y en el desarrollo de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, objetivables mediante diversas escalas clínica validadas. Actualmente, los tratamientos aprobados sólo consiguen mejorías sintomáticas temporales y en ningún caso curativas (13). Por ello, los nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide parecen ser una prometedora alternativa terapéutica, mostrando todos ellos leves mejorías clínicas basados en sus resultados en las escalas evaluadas, como Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) o ADAS-Cog (específica para la EA).

Los ensayos clínicos que muestran mejoría clínica en todas las escalas evaluadas y en todas las dosis de fármaco, recogidos en el Anexo 5, son:

- Solanezumab en EXPEDITION 2 y 3
- Bapineuzumab en el estudio 3000
- Crenezumab en CREAD 1

Todas ellas son mejorías leves que no superan en su mayoría el incremento mínimo detectable por sus escalas.

Solamente aducanumab mostró una mejora estadísticamente significativa frente a placebo a dosis de 10mg/kg, demostrándolo en todas las escalas diseñadas para el estudio EMERGE (23).

El resto de los ensayos clínicos muestra empeoramiento en ciertas escalas evaluadas en alguna de sus dosis, que se especifican a continuación:

ENGAGE en la dosis alta de aducanumab en las escalas CDR-SB y MMSE; EMERGE en la dosis baja de aducanumab en la escala MMSE; EXPEDITION 1 en la escala ADCS-ADL; Scarlet Road en la dosis de 105mg en las escalas MMSE y CDR-SB, y en la dosis de 225mg en la escala CDR-SB; bapineuzumab 301 a dosis de 1mg/kg en la escala ADAS-Cog 11; bapineuzumab 302 en las escalas DAD y MMSE; Bapineuzumab 3000 en la dosis de 1mg/kg en la escala ADAS-Cog 11; Bapineuzumab 3001 en la escala ADAS-Cog 11, y CREAD 2 en las escalas MMSE y CDR-SB.

Esto muestra una gran heterogeneidad en los resultados de la mayoría de los ensayos clínicos y por tanto de los anticuerpos, necesitando ensayos clínicos con tamaños muestrales mayores para comprobar si los resultados de mejoría y empeoramiento se deben al azar o muestran una misma tendencia al repetir los estudios.

Seguridad y tolerabilidad

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el beta amiloide, se considera en conjunto aceptable por presentar una incidencia de RAM similar a placebo y de clínica leve, como por ejemplo las caídas o las infecciones.

La reacción adversa más importante e incidente de estos fármacos es la reacción de tipo ARIA-E, en su mayoría asintomática, aunque con un porcentaje pequeño de casos con clínica potencialmente severa, considerándose reacción adversa seria. Estas reacciones detectadas en RMN se han asociado con el uso de este tipo de anticuerpos. Aunque el mecanismo biológico de producción no ha sido todavía dilucidado completamente, se sospecha que puede ser un

fenómeno causado por la combinación de una permeabilidad aumentada de la barrera hematoencefálica por el aumento del aclaramiento de beta amiloide y por una interacción directa de los anticuerpos con los depósitos de amiloide en los vasos cerebrales (33).

Las reacciones de tipo ARIA-E, que fueron las más frecuentes dentro de este grupo, se notificaron esporádicamente en los pacientes tratados con placebo, y se presentaron en los pacientes tratados con anticuerpos de una forma dosis-dependiente y dependiente del número de alelos ApoE E4 portados.

La mayoría de ARIA-E ocurrieron en los primeros meses de tratamiento, disminuyendo su incidencia con el transcurso del tiempo de tratamiento. Las reacciones ARIA por microhemorragia o hemosiderosis superficial ocurrieron más frecuentemente en pacientes con ARIA-E, siendo su incidencia similar a placebo entre los que no presentaron ARIA-E.

Solanezumab fue el fármaco con menos incidencia de ARIA-E (menor al 1% en los tratados con solanezumab (24,25)) y aducanumab el de mayor incidencia (hasta de 36% en tratados con 10mg/kg en ENGAGE (23)). En el caso de aducanumab, entre un 16 y un 29% de los participantes que presentaron ARIA-E mostraron clínica, que incluyó síntomas inespecíficos como cefalea, confusión, mareo y náuseas. No hubo eventos fatales relacionados con ARIA, y las reacciones adversas serias fueron inferiores al 1.5%, con una presentación clínica que incluyó estado confusional, convulsiones tónico-clónicas, y cefalea como síntoma más frecuente (23).

La relación del alelo ApoE E4 con la eficacia y seguridad de la inmunoterapia dirigida contra el beta amiloide parece ser de gran importancia. Los portadores de este alelo muestran una mayor tendencia al depósito de beta amiloide comparado con los no portadores. Además, el alelo ApoE E4 se ha relacionado de forma directa con una mayor activación de la microglía con el uso de anticuerpos monoclonales, resultando en una incidencia de ARIA mayor que en los portadores del resto de alelos de ApoE (7).

Nuevos fármacos en desarrollo

Por otro lado, actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de fase 3 con el anticuerpo monoclonal dirigido contra el beta amiloide donamemab. Estos estudios no han sido incluidos en los resultados de este trabajo debido a que no han sido finalizados ni publicados sus resultados, pero por ser de interés para este estudio mostramos algunas de sus características principales.

Uno de ellos, "TRAILBLAZER-ALZ 4" compara donamemab frente a aducanumab (34). El otro, "TRAILBLAZER-ALZ 2" compara donamemab frente a placebo (35). Será de gran interés analizar los resultados de estos dos estudios cuando sean publicados, ya que se trata de un nuevo fármaco en investigación y que además se compara frente a otro anticuerpo monoclonal aprobado como es el aducanumab. Además, en la fase 2 del ensayo clínico "TRAILBLAZER-ALZ", donamemab demostró una mejora estadísticamente significativa en la cognición y desarrollo de las actividades básicas respecto a placebo en pacientes con EA temprana en la semana 76 de tratamiento (20).

Por lo tanto, todavía queda ver su eficacia clínica y perfil de seguridad en ensayos clínicos de fase 3 como los que actualmente se están desarrollando.

Análisis comparativo en la escala MMSE

La comparación entre los anticuerpos monoclonales resulta compleja al haber empleado cada estudio una escala diferente. Por ello, se ha realizado un análisis de sus resultados frente a placebo en la escala MMSE para comparar su eficacia clínica.

Por una parte, solanezumab en EXPEDITION 2 demostró la máxima mejoría en el estado cognitivo global evaluado mediante la escala MMSE de entre todos los anticuerpos monoclonales incluidos en este estudio. La mejoría fue de 0.8 puntos y a pesar de ser un resultado estadísticamente significativo, el ensayo clínico no pudo demostrar esta mejoría. Esto se debe a que EXPEDITION 2 fue diseñado para demostrar superioridad frente a placebo en las variables diseñadas como primarias o principales, que fueron las escalas ADCS-ADL y ADAS-Cog 14 (24). Al no demostrar mejoría estadísticamente significativa en ellas, los resultados en la escala MMSE fueron informados como descriptivos, no pudiendo demostrar superioridad. Aun así, resulta interesante esta mejoría de 0.8 puntos respecto a placebo, ya que es la máxima de todos los anticuerpos evaluados en este trabajo.

En el caso de aducanumab, este fármaco presenta resultados poco homogéneos. Por un lado, aducanumab mostró mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE a dosis de 10mg/kg en EMERGE y de 6mg/kg en ENGAGE, pero mostró lo contrario, empeoramiento clínico, en dosis de 10mg/kg en ENGAGE y 6mg/kg en EMERGE. Esto hace plantear la eficacia real de este fármaco, que, aunque parece prometer mejorías clínicas significativas, muestra resultados dispares y sin una clara relación dosis-dependiente. Además, se puede decir que los estudios ENGAGE y EMERGE son comparables entre sí debido a que tienen un diseño idéntico, con mismos criterios de inclusión y pautas de tratamiento. Por lo tanto, se debe plantear la realización de nuevos ensayos clínicos, con un mayor número de participantes sometidos a estudio, donde se reevalúe si estos resultados se deben al azar o hay una mejoría consistente en todos los pacientes.

En el caso de crenezumab a dosis de 60mg/kg en el estudio CREAD 2, que mostró un empeoramiento de -0.41 puntos en la escala MMSE, debemos tomar estos resultados con cautela, ya que el estudio fue detenido precozmente y los resultados de eficacia clínica apenas incluyeron los resultados de 27 participantes (32).

También se observó un leve empeoramiento clínico con gantenerumab a dosis de 105mg en Scarlet Road, con un resultado en la escala MMSE de -0,1 puntos (26). Sin embargo, a dosis de 225mg mostró una mejoría de 0.34 puntos. En este caso, sí podemos sospechar que existe una mejoría dosis-dependiente, aumentando al mismo tiempo las reacciones adversas de tipo ARIA-E. Pese a observarse por tanto una mejoría clínica mayor con la dosis mayor de tratamiento, se debe reflejar que este fue el único ensayo clínico que entre sus criterios de exclusión figuraba el tratamiento sintomático de la EA con IACh y/o memantina. Aunque con la dosis mayor sí hubo mejoría respecto a placebo, el empeoramiento en dosis baja de 105mg podría deberse a la ausencia de tratamiento sintomático de fondo que mejorase los resultados. Sin embargo, la

mejoría de 0,34 puntos al incrementar la dosis disminuye las probabilidades de que el resultado negativo a dosis baja se deba a la ausencia de tratamiento concomitante.

Por otro lado, bapineuzumab a dosis de 0.5mg/kg en Bapineuzumab 302 también notificó un empeoramiento clínico en la escala MMSE de -0.2 puntos. En este ensayo clínico, todos los pacientes fueron portadores del alelo ApoE E4, y se empleó solamente la dosis baja de tratamiento por el mayor riesgo de aparición de reacciones de tipo ARIA en este grupo de participantes. Sería necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos para comprobar si este empeoramiento clínico se produce también al aumentar la dosis de tratamiento, y realizar un estudio previo a los participantes para demostrar la presencia de patología amiloide mediante análisis de LCR o PET cerebral, ya que en los estudios Bapineuzumab 301 y 302 no se realizó a todos los participantes.

Por último, todos los resultados de mejoría clínica en la escala MMSE evaluados en esta comparación presentan valores inferiores a la unidad. La escala MMSE tiene un rango de resultados posibles que abarca de 0 a 30 puntos, siendo el incremento mínimo de 1 punto. Esto quiere decir que la mejoría o empeoramiento inferior a 1 punto de cualquiera de estos fármacos comparado con placebo no podría ser detectado por la escala.

Por lo tanto, estos resultados, además de no ser estadísticamente significativos en su mayoría, pueden tener una importancia numérica pero no clínica al no poder ser detectadas por la escala MMSE. Para entender mejor esta idea, vamos a comparar estos resultados con los del inhibidor de la acetilcolinesterasa donepezilo, el más prescrito a nivel mundial (14).

Para ello se emplearon los resultados de un metaanálisis de la biblioteca Cochrane (36), en que se evaluó la diferencia respecto a placebo en la escala MMSE en las semanas 12 y 24 de tratamiento con donepezilo a una dosis de 10mg diarios.

- A las 12 semanas, donepezilo mostró una mejoría en el estado cognitivo global en la escala MMSE de 1.19 puntos, siendo estadísticamente significativo (IC del 95% 0.61 a 1.77; $p < 0.0001$). Este metaanálisis incluyó 2 estudios con 511 participantes.
- A las 24 semanas de tratamiento, mostró una mejoría en la escala MMSE de 1.05 puntos siendo estadísticamente significativo (IC del 95% 0.73 a 1.37; $p < 0.000001$). Este metaanálisis incluyó 7 estudios con 1757 participantes.

En ambos casos la mejoría clínica es superior a 1 punto en la escala MMSE, por lo que al realizar el test MMSE a un paciente tratado con donepezilo en esas semanas se podría detectar ese cambio. Además, el grado de mejora es mayor en los tratados con donepezilo y es estadísticamente significativa. Sin embargo, hay que remarcar que la duración del tratamiento no es la misma en ambos grupos farmacológicos y que la eficacia de donepezilo se agota con el paso del tiempo (1), por lo que esta comparación solo sirve para tener una idea general de la mejoría y ejemplificar la capacidad de detección de esta escala.

Consideraciones generales

Pese a la gran actividad investigadora existente, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide son todavía una línea terapéutica muy novedosa, y queda mucho por saber y descubrir de estos fármacos.

Por una parte, para la adecuada eficacia de los anticuerpos, se considera esencial tener un diagnóstico seguro de patología amiloide mediante estudios de PET-scan o estudios del líquido cefalorraquídeo en los participantes y/o posibles pacientes subsidiarios de este tratamiento (8). Sin una diana terapéutica, estos fármacos no pueden actuar. En los ensayos clínicos incluidos en este trabajo, solamente solanezumab en EXPEDITION 1 y 2, y bapineuzumab en Bapineuzumab 301, 302, 3000 y 3001 no realizaron estudio previo de patología beta amiloide a los participantes. Aun así, no parecen haber presentado peores resultados de eficacia respecto al resto de estudios. Sin embargo, este aspecto debería ser tenido en cuenta para futuros diseños de estudios clínicos.

Por otra parte, se ha planteado la necesidad de realizar nuevos ensayos clínicos en que se evalúe el tratamiento con estos anticuerpos monoclonales en pacientes con EA prodrómica (8). Esto significa que el tratamiento con estos anticuerpos quizá debería iniciarse muchos años antes (entre 15 y 30) del inicio de los síntomas, para evitar un depósito de beta amiloide ya irreversible cuando los síntomas se han instaurado (4). En consecuencia, tal vez los ensayos clínicos recogidos en esta revisión fuesen diseñados en un estadio de la enfermedad demasiado avanzado para poder obtener mejoras clínicas mediante estos fármacos. Otra posibilidad que se debe plantear es si realmente dirigirse contra esta diana terapéutica presenta mejoría clínica, o solamente es un marcador de la enfermedad y no un proceso patogénico real (37).

Limitaciones del estudio

En la revisión sistemática de este trabajo no se han encontrado ensayos clínicos de fase 3, que cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión, en que se comparen los anticuerpos monoclonales frente a otro fármaco o entre sí. Por ello, se ha realizado una comparación propia mediante la escala MMSE, que, aunque tiene limitaciones metodológicas, ayuda a tener una idea de la eficacia comparada de los fármacos. Igualmente, cada ensayo clínico emplea unas escalas diferentes para evaluar el estado cognitivo y funcional de los pacientes, dificultando así su comparación.

Además, en la mayoría de los ensayos clínicos incluidos en este trabajo se produjo una finalización temprana de los mismos, disminuyendo el número de pacientes que recibieron la pauta completa y pudiendo así alterar los resultados de eficacia y seguridad finales.

Por último, los participantes incluidos en cada ensayo clínico presentan diferentes grados de demencia debida a EA, desde prodrómica (en los estudios de aducanumab) hasta moderada, por lo que los resultados de eficacia pueden haberse visto modificados según el grado de evolución de la enfermedad.

7. CONCLUSIONES

Del estudio realizado en esta revisión sistemática se puede concluir que:

- Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido beta amiloide muestran una leve mejoría clínica en la capacidad cognitiva y funcional de los pacientes con enfermedad de Alzheimer frente a placebo. Sin embargo, estos resultados deberían ser interpretados con cautela, ya que algunos ensayos clínicos mostraron resultados contradictorios de empeoramiento en algunas de las escalas con que se evaluaron.
- La seguridad y tolerabilidad de los anticuerpos monoclonales se pueden considerar aceptable, mostrando reacciones adversas leves con incidencias similares a placebo. Aun así, también muestran unas reacciones adversas específicas relacionadas con este tratamiento llamadas anomalías en imagen relacionadas con el amiloide (ARIA).
- Las reacciones de tipo ARIA son en su mayoría asintomáticas, aunque una proporción pequeña puede presentar clínica potencialmente grave. Se presentan con una relación dosis-dependiente y portador del alelo ApoE E4-dependiente, por lo que se consideran necesarios tanto un seguimiento más estrecho de los portadores de este alelo como una correcta titulación de la dosis.
- Aducanumab es el único fármaco que ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en el estado cognitivo y funcional, a dosis de 10mg/kg de peso, en pacientes con deterioro cognitivo o demencia leve por enfermedad de Alzheimer.
- Solanezumab resultó ser el anticuerpo que mostró una mejoría clínica mayor en el estado cognitivo global en la escala MMSE. Además, presentó la menor incidencia de RAM de su grupo, especialmente ARIA.
- Son necesarios nuevos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de estos fármacos a largo plazo, con mayores tamaños muestrales para confirmar su mejoría con resultados estadísticamente significativos. También podría resultar de gran interés la investigación de su uso preventivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer no establecida, cuando el depósito amiloide todavía sea mínimo.
- La existencia de diferentes vías fisiopatológicas en esta enfermedad además de la patología beta amiloide, como son el depósito de proteína tau hiperfosforilada o la neuroinflamación, puede abrir nuevas líneas de investigación para el tratamiento de esta enfermedad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Blesa R S del VR. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. En: Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. Edición XIX. Barcelona: Elsevier; 2020. P. 1431-1436.
2. Amat-Ur-rasool H, Ahmed M, Hasnain S, Carter WG. Anti-cholinesterase combination drug therapy as a potential treatment for alzheimer's disease. *Brain Sci.* 2021;11(2):1–12.
3. Tam C, Wong JH, Ng TB, Tsui SKW, Zuo T. Drugs for Targeted Therapies of Alzheimer's Disease. *Curr Med Chem.* 2018;26(2):335–59.
4. Golde TE, Dekosky ST, Galasko D. Alzheimer's disease: The right drug, the right time. 2018;362(6420):1250–2.
5. Linse S, Scheidt T, Bernfur K, Vendruscolo M, Dobson CM, Cohen SIA, et al. Kinetic fingerprints differentiate the mechanisms of action of anti-A β antibodies. *Nat Struct Mol Biol* [Internet]. 2020;27(12):1125–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41594-020-0505-6>
6. Melo HM. Potential effects of aspirin on lysosomal biogenesis and amyloid- β clearance: An old drug and novel insights in Alzheimer's disease therapy. *J Neurosci.* 2019;39(2):197–8.
7. Pankiewicz JE, Sadowski MJ. APOE genotype and Alzheimer's immunotherapy. *Oncotarget.* 2017;8(25):39941–2.
8. Zhu C cong, Fu S yu, Chen Y xin, Li L, Mao R lin, Wang J zhi, et al. Advances in Drug Therapy for Alzheimer's Disease. *Curr Med Sci.* 2020;40(6):999–1008.
9. Chiao P, Bedell BJ, Avants B, Zijdenbos AP, Grand'Maison M, O'Neill P, et al. Impact of reference and target region selection on amyloid PET SUV ratios in the phase 1B PRIME study of aducanumab. *J Nucl Med.* 2019;60(1):100–6.
10. Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, Minthon L, Wallin A, Winblad B, et al. Cerebrospinal Fluid β -Amyloid(1-42) in Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 1999;56(6):673.
11. Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, et al. Cerebrospinal Fluid Tau and β -Amyloid. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1696.
12. Karran E, Mercken M, Strooper B De. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. Vol. 10, *Nature Reviews Drug Discovery.* 2011. p. 698–712.
13. Tanvir Kabir M, Sahab Uddin M, Al Mamun A, Jeandet P, Aleya L, Mansouri RA, et al. Combination drug therapy for the management of alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
14. Sahoo AK, Dandapat J, Dash UC, Kanhar S. Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2018;215:42–73.
15. Boada-Rovira M, Brodaty H, Cras P, Baloyannis S, Emre M, Zhang R, et al. Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease: Results of a Global, Multinational, Clinical Experience Study. *Drugs and Aging.* 2004;21(1):43–53.
16. Igartúa DE, Martínez CS, del V. Alonso S, Prieto MJ. Combined Therapy for Alzheimer's Disease: Tacrine and PAMAM Dendrimers Co-Administration Reduces the Side Effects of the Drug without Modifying its Activity. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(3):1–14.
17. Cummings JL, Goldman DP, Simmons-Stern NR, Ponton E. The costs of developing treatments for Alzheimer's disease: A retrospective exploration. *Alzheimer's Dement.* 2021;(February):1–9.
18. Zhao J, Yin F, Ji L, Wang C, Shi C, Liu X, et al. Development of a Tau-Targeted Drug Delivery System Using a Multifunctional Nanoscale Metal-Organic Framework for Alzheimer's Disease Therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(40):44447–58.
19. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Imbimbo BP. Amyloid- β immunotherapy for alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann Neurol.* 2019;85(3):303–15.
20. 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.* 2021;384(18):1691–704.
21. Arndt JW, Qian F, Smith BA, Quan C, Kilambi KP, Bush MW, et al. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Sci Rep.* 2018;8(1):1–16.
 22. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50–6.
 23. 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.* 2022.
 24. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2014;370(4):311–21.
 25. 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.* 2018;378(4):321–30.
 26. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2017;9(1):1–15.
 27. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2014;370(4):322–33.
 28. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimer's Res Ther.* 2016;8(1).
 29. Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Bapineuzumab In Alzheimer Disease Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00667810>
 30. Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bapineuzumab in Alzheimer Disease Patients [Internet]. website. 2016 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00676143>
 31. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crenezumab Versus Placebo in Participants With Prodromal to Mild Alzheimer's Disease (AD). - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02670083>
 32. A Study of Crenezumab Versus Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety in Participants With Prodromal to Mild Alzheimer's Disease (AD) - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03114657>
 33. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients with Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2022;79(1):13–21.
 34. A Study of Donanemab (LY3002813) Compared With Aducanumab in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 4) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05108922?term=donanemab&draw=2&rank=1>
 35. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437511?term=donanemab&draw=2&rank=2>
 36. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(6).
 37. Loureiro JC, Pais M V., Stella F, Radanovic M, Teixeira AL, Forlenza O V., et al. Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry.*

- 2020;33(3):284–91.
38. Mennella H, Heering H. Dementia Assessment : Using the Clinical Dementia Rating Scale. Nurs Pract Ski [Internet]. 2015; Available from: https://www.ebscohost.com/assets-sample-content/Dementia_Assessment_-_Using_the_Clinical_Dementia_Rating_Scale.pdf
 39. Mini-mental state examination (MMSE) - Oxford Medical Education [Internet]. [cited 2022 May 13]. Available from: <https://oxfordmedicaleducation.com/geriatrics/mini-mental-state-examination-mmse/>

9. ANEXOS

Anexo 1. Glosario de abreviaturas empleadas en el trabajo.

ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

APP: proteína precursora del péptido β amiloide

ARIA: anormalidades en imagen relacionadas con el amiloide

ARIA-E: anormalidades en imagen relacionadas con el amiloide por edema

ARIA-H: anormalidades en imagen relacionadas con el amiloide por microhemorragia

ARIA-HS: anormalidades en imagen relacionadas con el amiloide por siderosis superficial

β A: péptido beta amiloide

CDR-SB: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes

EA: enfermedad de Alzheimer

E.E.: error estándar

IAch: inhibidores de la acetilcolinesterasa

IC: intervalo de confianza

MMSE: Mini-Mental State Examination

ONF: ovillos neurofibrilares

PET-scan: tomografía por emisión de positrones

p-tau: tau hiperfosforilada

RAM: reacción adversa medicamentosa

RMN: resonancia magnética nuclear

Anexo 2. Tabla de interpretación de escalas.

ESCALA	NOMBRE COMPLETO		OBJETO DE VALORACIÓN	RESULTADO POSIBLE	INCREMENTO MÍNIMO	INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO	DIFERENCIA CON PLACEBO (Fármaco-Placebo)
ADAS-Cog 11	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale	11 ítems	Estado cognitivo	0-70	1	Mayores valores indican mayor deterioro cognitivo	Positiva: empeoramiento clínico Negativa: mejoría clínica
ADAS-Cog 13		13 ítems		0-85			
ADAS-Cog 14		14 ítems		0-90			
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes		Estado cognitivo y funcional	0-18	0,5	Mayores valores indican mayor deterioro cognitivo	Positiva: empeoramiento clínico Negativa: mejoría clínica
MMSE	Mini-Mental State Examination (test de Folstein)		Estado cognitivo global	0-30	1	Menores valores indican mayor deterioro cognitivo	Positiva: mejoría clínica Negativa: empeoramiento clínico
ADCS-ADL-MCI	AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory (Mild Cognitive Impairment versión)		Actividades básicas e instrumentales	0-53	1	Menores valores indican mayor deterioro cognitivo	Positiva: mejoría clínica Negativa: empeoramiento clínico
ADCS-ADL	AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory		Actividades básicas e instrumentales	0-78	1	Menores valores indican mayor deterioro cognitivo	Positiva: mejoría clínica Negativa: empeoramiento clínico
DAD	Disability Assessment for Dementia		Actividades básicas e instrumentales	0-100	1	Menores valores indican mayor deterioro cognitivo	Positiva: mejoría clínica Negativa: empeoramiento clínico

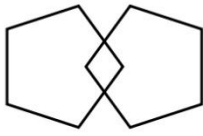
Anexo 3. Tabla con los ítems valorados en la escala CDR-SB. Además, se muestran los valores que puede recibir cada ítem (38).

ÁREA EVALUADA	0 (Sin deterioro)	0.5 (deterioro muy leve)	1 (deterioro leve)	2 (deterioro moderado)	3 (deterioro severo)
Memoria					
Orientación					
Juicio y solución de problemas					
Tareas funcionales					
Aficiones					
Evaluación del cuidador principal					

Anexo 4. Cuestionario de la escala MMSE. Muestra sus áreas de evaluación y los puntos máximos asignados a cada una.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Name:
DOB:
Hospital Number:

One point for each answer	DATE:		
ORIENTATION Year Season Month Date Time/ 5/ 5/ 5
Country Town District Hospital Ward/Floor/ 5/ 5/ 5
REGISTRATION Examiner names three objects (e.g. apple, table, penny) and asks the patient to repeat (1 point for each correct. THEN the patient learns the 3 names repeating until correct)./ 3/ 3/ 3
ATTENTION AND CALCULATION Subtract 7 from 100, then repeat from result. Continue five times: 100, 93, 86, 79, 72, 65 (Alternative: spell "WORLD" backwards: DLROW)./ 5/ 5/ 5
RECALL Ask for the names of the three objects learned earlier./ 3/ 3/ 3
LANGUAGE Name two objects (e.g. pen, watch)./ 2/ 2/ 2
Repeat "No ifs, ands, or buts"./ 1/ 1/ 1
Give a three-stage command. Score 1 for each stage. (e.g. "Place index finger of right hand on your nose and then on your left ear")./ 3/ 3/ 3
Ask the patient to read and obey a written command on a piece of paper. The written instruction is: "Close your eyes"./ 1/ 1/ 1
Ask the patient to write a sentence. Score 1 if it is sensible and has a subject and a verb./ 1/ 1/ 1
COPYING: Ask the patient to copy a pair of intersecting pentagons			
/ 1/ 1/ 1
TOTAL:/ 30/ 30/ 30

MMSE scoring
 24-30: no cognitive impairment
 18-23: mild cognitive impairment
 0-17: severe cognitive impairment



Fuente: Mini-mental state examination (MMSE) - Oxford Medical Education [Internet]. [cited 2022 May 13]. Available from: <https://oxfordmedicaleducation.com/geriatrics/mini-mental-state-examination-mmse/> (39).

Anexo 5. Tabla de eficacia clínica.

Estudio	Severidad demencia participantes	Intervención vs comparación	Amiloide Tto. EA Sgto. (semanas)	Grupo control (n; edad media)	Grupo experi- mental (n; edad media)	Diferencias con placebo					
						MMSE IC 95% p	CDR-SB IC 95% p	ADAS-Cog 11 IC 95% p	ADCS-ADL IC 95% p	ADAS-Cog 14 IC 95% p	DAD IC 95% p
ENGAGE; Budd Haeberlein S et al. (2022)	Deterioro cognitivo leve o demencia leve	Aducanumab a dosis baja (6mg/kg), alta (10mg/kg) vs placebo IV, cada 4 semanas	Sí (PET) Sí 78	545; 69.8	Dosis baja: 547; 70.4	0.2 -0.3 a 0.7 0.479	-0.18 -0.47 a 0.11 0.225				
					Dosis alta: 555; 70.0	-0.1 -0.6 a 0.5 0.811	0.03 -0.26 a 0.33 0.833				
EMERGE; Budd Haeberlein S et al. (2022)	Deterioro cognitivo leve o demencia leve	Aducanumab a dosis baja (6mg/kg), alta (10mg/kg) vs placebo IV, cada 4 semanas	Sí (PET) Sí 78	548; 70.8	Dosis baja: 543; 70.6	-0.1 -0.7 a 0.5 0.758	-0.26 -0.57 a 0.04 0.09				
					Dosis alta: 547; 70.7	0.6* 0.0 a 1.1 0.049	-0.39* -0.69 a -0.09 0.012				
EXPEDITION 1 Doody RS et al. (2014)	Leve a moderada	Solanezumab 400mg vs placebo IV, cada 4 semanas	No Sí 80	506; 74.4	506; 75.0	0.6 0.0 a 1.2 0.06		-0.8 -2.1 a 0.5 0.24	-0.4 -2.3 a 1.4 0.64		
EXPEDITION 2 Doody RS et al. (2014)	Leve a moderada	Solanezumab 400mg vs placebo IV, cada 4 semanas	No Sí 80	519; 72.4	521; 72.5	0.8* 0.2 a 1.4 0.01			1.6 -0.2 a 3.3 0.08	-1.6 -3.1 a 0.1 0.04	
EXPEDITION 3 Honig LS et al. (2018)	Leve	Solanezumab 400mg vs placebo IV, cada 4 semanas	Sí (PET o LCR) Sí 76	1072; 73.3	1057; 72.7	0.49 0.10 a 0.88 (no p)				-0.8 -1.73 a 0.14 0.10	
SCarlet RoAD Ostrowitzki S et al. (2017)	EA prodrómica	Gantenerumab 105mg, 225mg vs placebo SC, cada 4 semanas	Sí (LCR) No 104	266; 69.5	Dosis 105mg: 271; 70.3	-0.10 -0.9 a 0.71 0.81	0.10 -0.35 a 0.54 0.67				
					Dosis 225mg: 260; 71.3	0.34 -0.54 a 1.22 0.45	0.18 -0.28 a 0.63 0.45				

Bapineuzumab 301 (APOE -); Salloway S et al. (2014)	EA leve a moderada	Bapineuzumab 0.5mg/kg, 1mg/kg vs placebo IV, cada 13 semanas	No	493; 71.9	Dosis 0.5mg/kg: 314; 73.1	0.4 -0.3 a 1.2 0.29		-0.3 -1.8 a 1.1 0.64			2.8 -0.2 a 5.8 0.07
			Sí 78		Dosis 1.0mg/kg: 307; 73.5	0.2 -0.6 a 0.9 0.66		0.4 -1.1 a 1.8 0.62		0.9 -2.1 a 4.0 0.55	
Bapineuzumab 302 (APOE +); Salloway S et al. (2014)	EA leve a moderada	Bapineuzumab 0.5mg/kg vs placebo IV, cada 13 semanas	No Sí 78	432; 72.3	658; 72.0	-0.2 -0.9 a 0.4 0.50		-0.2 -1.4 a 1.0 0.80			-1.2 -3.8 a 1.3 0.34
Bapineuzumab 3000 (APOE-); Vandenberghe R et al. (2016); (referencia 29)	EA leve a moderada	Bapineuzumab 0.5mg/kg, 1mg/kg vs placebo IV, cada 13 semanas	No	328; 69.7	Dosis 0.5mg/kg: 255;71.1	NO analizado		-1.83 -3.71 a 0.05 0.057			1.51 -2.48 a 5.49 0.459
			Sí 78		Dosis 1mg/kg: 253; 70.7	NO analizado		0.19 -1.73 a 2.10 0.848		1.01 -3.04 a 5.07 0.623	
Bapineuzumab 3001 (APOE+); Vandenberghe R et al. (2016); (referencia 30)	EA leve a moderada	Bapineuzumab 0.5mg/kg vs placebo IV, cada 13 semanas	No Sí 78	431; 70.2	650; 70.9	NO analizado		0.02 -1.18 a 1.22 0.979			0.04 -2.5 a 2.6 0.973
CREAD 1 (2016-2020) (referencia 31)	EA prodrómica a leve	Crenezumab 60mg/kg vs placebo, cada 4 semanas	Sí (PET o LCR) Sí 105	88; 70.3	85; 71.0	0.33 -0.62 a 1.29; E.E.=0.486	-0.17 -0.86 a 0.53 E.E.= 0.24				
CREAD 2 (2016-2020) (referencia 32)	EA prodrómica a leve	Crenezumab 60mg/kg vs placebo, cada 4 semanas	Sí (PET o LCR) Sí 105	15; 70.7	12; 71.1	-0.41 -2.42 a 1.60 E.E.=0.985	1.30 0.00 a 2.60 E.E.= 0.633				

Abreviaturas: Amiloide, patología amiloide demostrada; β A, péptido beta amiloide; EA, enfermedad de Alzheimer; E.E., error estándar; IACh, inhibidores de la acetilcolinesterasa; IV, intravenoso; LCR, líquido cefalorraquídeo; SC, subcutáneo; Sgto., seguimiento; Tto. EA, participantes en tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, incluyendo inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o memantina.

Resultados estadísticamente significativos: un asterisco (*) para $P < 0.05$, doble asterisco (**) para $P < 0.01$, o tripe asterisco (***) para $P < 0.001$.

Todos los estudios clínicos presentados son ensayos clínicos aleatorizados fase III, doble ciego, placebo-controlado

Anexo 6. Tabla de seguridad.

Estudio	Intervención vs comparación	Sgto. (semanas)	Grupo experimental (n; edad media)	Incidencia ARIA (%)				
				ARIA-E	ARIA-E serio	ARIA-E sintomática (% ARIA-E)	ARIA-H	ARIA-HS
ENGAGE; Budd Haerberlein S et al. (2022)	Aducanumab a dosis baja (6mg/kg), alta (10mg/kg) vs placebo IV, cada 4 semanas	78	Placebo: 545; 69.8	3	0.2	5	6	2
			Dosis baja: 546; 70.4	26	0.4	16	16	9
			Dosis alta: 555; 70.0	36	1.4	29	19	16
EMERGE; Budd Haerberlein S et al. (2022)	Aducanumab a dosis baja (6mg/kg), alta (10mg/kg) vs placebo IV, cada 4 semanas	78	Placebo: 548; 70.8	2	0.2	4	7	3
			Dosis baja: 543; 70.6	26	0.9	21	16	10
			Dosis alta: 547; 70.7	35	1.5	20	20	13
EXPEDITION 1 y EXPEDITION 2 Doody RS et al. (2014)	Solanezumab 400mg vs placebo IV, cada 4 semanas	80	Placebo: 1025; 73.4	0.4	No evaluado	No evaluado	5.6	No evaluado
			Solanezuamb: 1027; 73.75	0.9	No evaluado	No evaluado	4.9	No evaluado
EXPEDITION 3 Honig LS et al. (2018)	Solanezumab 400mg vs placebo IV, cada 4 semanas	76	Placebo: 1072; 73.3	0.2 (2/1072)	0	0	No evaluado	No evaluado
			Solanezumab: 1057; 72.7	0.09 (1/1057)	0	0	No evaluado	No evaluado
SCarlet RoAD Ostrowitzki S et al. (2017)	Gantenerumab 105mg, 225mg vs placebo SC, cada 4 semanas	104	Placebo: 266; 69.5	0.8	No evaluado	No evaluado	13.2	No evaluado
			Dosis 105mg: 271; 70.3	6.6	No evaluado	No evaluado	22.9	No evaluado
			Dosis 225mg: 260; 71.3	13.5	No evaluado	No evaluado	16.9	No evaluado

Bapineuzumab 301 (APOE -); Salloway S et al. (2014))	Bapineuzumab 0.5mg/kg, 1mg/kg vs placebo IV, cada 13 semanas	78	Placebo: 525	0.2	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
			Dosis 0.5mg/kg: 337	4.2	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
			Dosis 1.0mg/kg: 329	9.4	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
			Dosis 2.0mg/kg: 141	14.2	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Bapineuzumab 302 (APOE +); Salloway S et al. (2014)	Bapineuzumab 0.5mg/kg vs placebo IV, cada 13 semanas	78	Placebo: 448	0.2	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
			Bapineuzumab: 673	15.3	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Bapineuzumab 3000 (APOE-); Vandenberghe R et al. (2016); (referencia 29)	Bapineuzumab 0.5mg/kg, 1mg/kg vs placebo IV, cada 13 semanas	78	Placebo: 328; 69.7	0.6	No evaluado	0.6 (del total, abandono tto)	0	No evaluado
			Dosis 0.5mg/kg: 255;71.1	4.9	No evaluado	1.0 (abandono tto)	0	No evaluado
			Dosis 1mg/kg: 253; 70.7	11.8	No evaluado	3.0 (abandono tto)	0	No evaluado
Bapineuzumab 3001 (APOE+); Vandenberghe R et al. (2016); (referencia 30)	Bapineuzumab 0.5mg/kg vs placebo IV, cada 13 semanas	78	Placebo: 431; 70.2	2.1	No evaluado	0.5 (abandono tto)	0.46	No evaluado
			Bapineuzumab: 650; 70.9	16.7	No evaluado	2.9 (abandono tto)	0.76	No evaluado
CREAD 1; (referencia 31)	Crenezumab 60mg/kg vs placebo, cada 4 semanas	105	Placebo: 409; 70.3	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
			Crenezumab: 404; 71.0	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
CREAD 2; (referencia 32)	Crenezumab 60mg/kg vs placebo, cada 4 semanas	105	Placebo: 399; 70.7	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
			Crenezumab: 407; 71.1	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado

Abreviaturas: ARIA, anomalías en imagen relacionadas con el amiloide; ARIA-E, ARIA por edema; ARIA-H, ARIA por microhemorragia; ARIA-HS, ARIA por siderosis superficial; Sgto., seguimiento; Serio: tipo de reacción adversa que genera una amenaza vital, requiere hospitalización, tratamiento o deja secuelas permanentes.

Se han representado la incidencia de las reacciones tipo ARIA, debido a ser las consideradas por los investigadores como más severas y específicas del tratamiento dirigido contra el beta amiloide.

El número de pacientes incluidos en esta tabla puede variar respecto a la tabla de eficacia debido al número diferente de pacientes incluidos en los análisis de seguridad y los de eficacia.

Anexo 7. Tabla de seguridad de EXPEDITION 1 y EXPEDITION 2. Muestra la incidencia de reacciones adversas en los estudios EXPEDITION 1 y EXPEDITION 2 con solanezumab.

Event	Solanezumab (N= 1027)	Placebo (N= 1025)
	no. (%)	
Amyloid-related imaging abnormalities		
With edema	9 (0.9)	4 (0.4)
With hemorrhage	50 (4.9)	57 (5.6)
Cardiac disorders		
Cardiac arrhythmias	51 (5.0)	38 (3.7)
Cardiac ischemia	18 (1.8)	12 (1.2)
Eye disorders		
	67 (6.5)	62 (6.0)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	73 (7.1)	63 (6.1)
General disorders and administration-site conditions		
	173 (16.8)	183 (17.9)
Infections and infestations		
Nasopharyngitis	70 (6.8)	76 (7.4)
Upper respiratory tract infection	42 (4.1)	66 (6.4)
Urinary tract infection	71 (6.9)	83 (8.1)
Injury, poisoning, and procedural complications		
Fall	92 (9.0)	107 (10.4)
Need for clinical investigations		
	131 (12.8)	137 (13.4)
Metabolic and nutritional disorders		
	116 (11.3)	106 (10.3)
Musculoskeletal and connective-tissue disorders		
Back pain	67 (6.5)	55 (5.4)
Neoplasms: benign, malignant, and unspecified		
	39 (3.8)	53 (5.2)
Nervous system disorders		
Cerebral microhemorrhage	50 (4.9)	56 (5.5)
Dizziness	58 (5.6)	57 (5.6)
Headache	72 (7.0)	77 (7.5)
Psychiatric disorders		
Anxiety	66 (6.4)	69 (6.7)
Renal and urinary disorders		
	78 (7.6)	84 (8.2)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough	61 (5.9)	48 (4.7)
Skin and subcutaneous-tissue disorders		
	126 (12.3)	128 (12.5)
Surgical and medical procedures		
	54 (5.3)	57 (5.6)
Vascular disorders		
	90 (8.8)	109 (10.6)

Fuente: Doody RS et al. 2014 (24).