



Uso de Aducanumab como tratamiento del Alzheimer

Use of Aducanumab as a treatment for Alzheimer's

Uso de aducanumabe como tratamento para a doença de Alzheimer

Dhanya Anareya Castro López ^I dcastro5045@uta.edu.ec https://orcid.org/0000-0002-3571-3102	Jéssica Estefanía Constante Paredes ^{II} jconstante9356@uta.edu.ec https://orcid.org/0000-0001-8675-6754
Wendy Marilyn Defaz Cashabamba ^{III} wdefaz3647@uta.edu.ec https://orcid.org/0000-0003-4949-602X	Bryan Alexander Espin Sánchez ^{IV} bespin0206@uta.edu.ec https://orcid.org/0000-0002-8540-851X
Eliana Alexandra Gamboa Sánchez ^V egamboa7949@uta.edu.ec https://orcid.org/0000-0002-6814-4006	Brigitte Alexandra Moreno Sánchez ^{VI} bmoreno7883@uta.edu.ec https://orcid.org/0000-0001-9684-1186
Keily Andrea Naranjo Guanga ^{VII} knaranjo2842@uta.edu.ec https://orcid.org/0000-0002-9888-0717	Viviana Abigail Núñez Valencia ^{VIII} vnunez0451@uta.edu.ec https://orcid.org/0000-0002-5876-7306

Correspondencia: dcastro5045@uta.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de noviembre de 2022 * **Aceptado:** 12 de diciembre de 2022 * **Publicado:** 16 de enero de 2023

- I. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- II. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- III. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- IV. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- V. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- VI. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- VII. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- VIII. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Resumen

El Alzheimer es una enfermedad que causa un deterioro cognitivo progresivo de las personas de la tercera edad cuyas implicaciones sociales son severas debido a la pérdida en su capacidad para llevar a sus actividades diarias lo cual la hace altamente dependiente. Desafortunadamente esta enfermedad no tiene curación y hasta hace pocas décadas solamente se había recurrido a alternativas no farmacológicas para el abordaje de estos pacientes y el uso de fármacos para el control de los síntomas. No obstante con el avance de la ciencia en los últimos años se han desarrollado fármacos que retrasan la progresión de la enfermedad entre los que destacan los inhibidores de la acetilcolinesterasa, y antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR), sin embargo los resultados no han sido los esperados, en los últimos años han surgido fármacos basados en anticuerpos monoclonales entre los que destacan el aducanumab, el cual ofrece una esperanza para el tratamiento de la enfermedad. Dada la expectativa del mismo se hizo una revisión de 300 artículos en base de datos Scopus, Medline, Pubmed, Scielo y Latindex, de los cuales se seleccionaron 36 en función de los criterios de inclusión para abordar los tratamientos farmacológicos para el Alzheimer, la experiencia en el uso del aducanumab, destacando los beneficios, efectos secundarios y obstáculos para la adopción de su uso por parte de los pacientes. Los resultados revelan que este tipo de fármaco ofrece una esperanza al encontrarse una disminución en el deterioro cognitivo de los pacientes tratados, pero existen controversias en cuanto a su uso en primer lugar por la relación costos-beneficios, lo cual hace que el tratamiento no es viable para ser asumido su costo por los sistemas de salud pública, además de que se han reportados diversos efectos secundarios como edema cerebral (35 %), hemorragia cerebral (21 %), así mismo se han reportado cefalea y confusión en un 47 y 15 % de los pacientes respectivamente, por lo que el fármaco no es totalmente seguro.

Palabras Clave: bioseguridad; efectos secundarios; demencia; deterioro cognitivo; neurología.

Abstract

Alzheimer's is a disease that causes a progressive cognitive deterioration of the elderly whose social implications are severe due to the loss in their ability to carry out their daily activities, which makes them highly dependent. Unfortunately, there is no cure for this disease and until a few decades ago, only non-pharmacological alternatives had been used to treat these patients and the use of drugs to

control symptoms. However, with the advancement of science in recent years, drugs have been developed that delay the progression of the disease, among which acetylcholinesterase inhibitors stand out, and N-methyl-daspartic acid receptor (NMDAR) antagonists, without However, the results have not been as expected. In recent years, drugs based on monoclonal antibodies have emerged, among which aducanumab stands out, which offers hope for the treatment of the disease. Given the expectation of the same, a review of 300 articles was made in the Scopus, Medline, and Pubmed databases. Scielo and Latindex, of which 36 were selected based on the inclusion criteria to address pharmacological treatments for Alzheimer's, the experience in the use of aducanumab, highlighting the benefits, side effects and obstacles to the adoption of its use by from the patients. The results reveal that this type of drug offers hope by finding a decrease in the cognitive deterioration of the treated patients, but there are controversies regarding its use in the first place due to the cost-benefit ratio, which means that the treatment is not viable to be assumed by the public health systems, in addition to various side effects such as cerebral edema (35%), cerebral hemorrhage (21%), likewise headache and confusion have been reported in 47 and 15 % of patients respectively, so the drug is not totally safe.

Keywords: biosecurity; side effects; dementia; cognitive impairment; neurology.

Resumo

A doença de Alzheimer é uma doença que provoca uma deterioração cognitiva progressiva dos idosos cujas implicações sociais são graves devido à perda da capacidade de realizar as suas atividades diárias, o que os torna altamente dependentes. Infelizmente, não há cura para esta doença e até algumas décadas atrás, apenas alternativas não farmacológicas eram usadas para tratar esses pacientes e o uso de medicamentos para controlar os sintomas. Porém, com o avanço da ciência nos últimos anos, foram desenvolvidas drogas que retardam a progressão da doença, dentre as quais se destacam os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas dos receptores do ácido N-metil-daspártico (NMDAR), sem resultados satisfatórios. Nos últimos anos, surgiram medicamentos à base de anticorpos monoclonais, entre os quais se destaca o aducanumabe, que oferece esperança no tratamento da doença. Diante da expectativa do mesmo, foi feita uma revisão de 300 artigos nas bases de dados Scopus, Medline e Pubmed. Scielo e Latindex, dos quais 36 foram selecionados com base nos critérios de inclusão para abordar tratamentos farmacológicos para a doença de Alzheimer, a experiência no uso do aducanumabe, destacando os benefícios, efeitos colaterais e

obstáculos para la adopción de su uso por los pacientes. Los resultados revelan que este tipo de medicamento ofrece esperanza al encontrar una disminución en la deterioración cognitiva de los pacientes tratados, pero hay controversias sobre su uso en primer lugar debido a la relación costo-beneficio, lo que significa que el tratamiento es inviable al ser asumido por los sistemas de salud pública, además de varios efectos secundarios, como edema cerebral (35%), hemorragia cerebral (21%), así como dolor de cabeza y confusión fueron reportados en 47 y 15% de los pacientes, respectivamente, por lo tanto, el fármaco no es totalmente seguro.

Palabras-clave: biosseguridad; efectos secundarios; demencia; deterioro cognitivo; neurología.

Introducción

Con el avance de las ciencias la expectativa de vida de la población ha aumentado debido al avance en el control de enfermedades con una alta tasa de mortalidad como las patologías cardiovasculares (Rojas-Velázquez et al., 2021), la diabetes (Gorgojo-Martínez, 2019), el cáncer (Álvarez-Maestro et al., 2021), en especial en aquellos países con un sólido sistema de salud pública, que permite el acceso de tratamientos de manera oportuna a la mayoría de la población, lamentablemente el avance no ha sido tan rápido en enfermedades donde se observa un deterioro cognitivo progresivo como el déficit cognitivo (Torrise et al., 2020), la demencia senil (Li et al., 2022) el mal de Parkinson (LeWitt et al., 2020) y el Alzheimer (Pardridge, 2020).

La prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas es mayor a medida que aumenta la edad de los pacientes y el deterioro progresivo no solamente afecta la salud del paciente, sino que merma su capacidad para valerse por sí mismo y cumplir con las más mínimas funciones vitales, lo que representa un problema social dado el costo y la dedicación que representa para los familiares que deben brindarles atención a los pacientes.

Este problema a pesar del avance del conocimiento científico, tiende a agravarse, dado que la enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que representa, de acuerdo a los reportes de los organismos encargados del registro de estadísticas a nivel mundial como la (OMS), la causa más frecuente de demencia en el adulto mayor, a punto que para 2015 se había reportado que 46.8 millones de personas habían sido afectadas por este tipo de demencia a nivel mundial y que de acuerdo a la proyección estadística se espera que para el año 2050 ese número se haya triplicado (Uribe, 2019).

Uno de los problemas más grave de esta afección es que la misma es una enfermedad crónica y progresiva, donde las alteraciones funcionales y cognitivas, las cuales están asociadas a un deterioro del control emocional y del comportamiento del pacientes, por lo tanto el primer abordaje que se hace de la enfermedad es el acompañamiento psicológico y terapéutico, tanto del paciente como de sus familiares, para logra un mejor manejo de la misma, entre los cuales se han desarrollado alternativas lúdicas (de Miranda et al., 2020), musicoterapia (Cenzual et al., 2022), desarrollo de aplicaciones móviles (Daiver et al., 2021), realidad virtual (Serino, 2019), todas centradas en mejorar la calidad de vida de los pacientes y favorecer su manejo por parte de los cuidadores.

En relación al bordaje farmacológico, el mismo ha sido lento y los primeros fármacos empleados en el caso de la EA se usaron no para detener la progresión de la enfermedad, sino para el tratamiento de los síntomas de demencia asociada a la misma, destacando el uso de los inhibidores de la colinesterasa como Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina (Dorman et al., 2022) y antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR) como la memantina (Tejeda et al., 2020), los primeros están indicados en enfermedad de Alzheimer leve a moderada, demencia por cuerpos de Lewy, demencia asociada a Parkinson y demencia mixta.

Lamentablemente los psicofármacos utilizados para síntomas psicóticos y de conducta tienen eficacia limitada, además de los efectos adversos pueden ser importantes dada edad y comorbilidad de los pacientes, por lo cual se recomienda su retirada y desarrollar alternativas de tratamiento no farmacológicas, las cuales se basan como se mencionó previamente en el abordaje psicológico y terapias para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

No obstante, los obstáculos descritos, una nueva esperanza ha surgido, dado que en la actualidad existen cuatro fármacos en el mercado que han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la EA. Sus diferentes mecanismos de acción, modulan circuitos corticales involucrados en procesos cognitivos y así como otros de respuesta celular que se activan ante estímulos de toxicidad cerebral por aumento de excitabilidad neuronal. Estos tratamientos se clasifican en tres grupos: inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) y antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR) y anticuerpos monoclonales como Bapineuzumab, Solanezumab y Aducanumab.

La eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa está relacionada con la reducción de esta enzima catalítica que degrada la acetilcolina disponible en las sinapsis nerviosas, lo que

compromete seriamente las funciones cognitivas. Reduciendo la cantidad de acetilcolinesterasa si hay una mejora en la actividad sináptica de la célula nerviosa de la región colinérgica.

En relación a los fármacos antagonistas de los receptores de glutamato del tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), otro neurotransmisor imprescindible para la plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. El uso de este tipo de fármacos se debe a que en trastornos neurodegenerativos en general se produce un aumento en la concentración de glutamato lo que conlleva una sobreexcitación de estos receptores que produce en último término la muerte celular, no obstante, mismo tiene efectos secundarios como náuseas, vómitos, dolor de cabeza, diarreas y pérdida de apetito.

En los últimos años una nueva alternativa farmacológica ha surgido, la cual se basa en el abordaje de la patología amiloide, dado que se ha demostrado que las placas amiloides son una de las principales y más características lesiones microscópicas, que se identifican en el cerebro de pacientes de Alzheimer, las cuales se forman a partir de agregados proteicos insolubles y extracelulares localizados en el parénquima cerebral y en la pared de los vasos sanguíneos, cuyo componente principal es el péptido A, uno de los medicamentos que se ha desarrollado para evitar la progresión del alzhéimer es el uso del Aducanumab, el cual es efectivo en la detención del avance de la enfermedad dado que ataca la formación de placas amiloides.

El uso de los anticuerpos monoclonales de acuerdo con Tousi y Sabbagh (2021) ha sido promisorio lo cual incluye incluyen Aducanumab, Lecanemab, Gantenerumab y Donanemab. Todos los anticuerpos monoclonales anti-A β tienen evidencia sólida de eliminación de amiloide, y los datos clínicos muestran evidencia de disminución lenta de tal enfermedad, por lo que López-Camacho et al. (2017) coinciden en señalar que es necesario inhibir la formación de placas amiloides en etapas tempranas y así evitar la evolución de la enfermedad. Sin embargo; estos mecanismos han causado efectos colaterales al bloquear procesos fisiológicos importantes.

Dado que el uso de estos medicamentos ha sido promisorio, en primer lugar porque existen evidencias sobre su efectividad para retrasar los síntomas de la EA en los primeros estadios, el objetivo de la revisión sistemática fue destacar cuales son los beneficios que se obtienen por el uso del Aducanumab, que problemas se han presentado en pacientes sometido a este tratamiento, dados las controversias que se han generado posterior a su aprobación por la FDA, destacando el alto costos del medicamentos en comparación a los beneficios obtenidos y posibles efectos secundarios, algunos no severos como confusión y cefalea y otros potencialmente mortales como edemas y hemorragias cerebrales.

Metodología

Revisión sistemática de bibliografía

La revisión sistemática sobre la importancia del fármaco Aducanumab como alternativa para el tratamiento farmacológica de la enfermedad de alzhéimer (EA), la cual fue llevada a cabo siguiendo las normas y procedimientos establecidos en PRISMA revisando en las revistas registradas en bases de datos como **SCOPUS, MEDLINE, PUBMED SCIELO Y LATINDEX**, para la revisión sistemática y el mismo se basó en primer lugar en seleccionar aquellos artículos donde se aborde el tema del uso Aducanumab como tratamiento de la EA y dentro de los mismos, seleccionar aquellos donde se destaque cual es el mecanismo de acción del fármaco y los reportes científicos de su empleo en pacientes con EA, destacando los efectos benéficos para los pacientes en relación a la detención de la enfermedad, los posibles efectos adversos y las objeciones que se han presentado por parte de la comunidad científica para su uso seguro a pesar de su aprobación para su empleo en el tratamiento de la EA.

Descripción de la investigación

El tema central para la búsqueda de la investigación fue el uso del Aducanumab como tratamiento farmacológico para la enfermedad de Alzheimer el cual se basa en la reducción de la formación de placas amiloides, se compararon los resultados con otros fármacos usados para el tratamiento de la EA, particularmente los inhibidores de la acetilcolinesterasa, y antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR), los hallazgos se centraron además en destacar los beneficios obtenidos por el uso del fármaco, en documentar los efectos adversos reportados, así como las opiniones de destacados científicos que rechazan su uso, esto a manera de buscar de orientar acerca del potencial empleo del mismo, dado las expectativas creadas.

Proceso de recolección de datos

Se recolectaron artículos científicos donde se citen los beneficios obtenidos en pacientes adultos mayores con EA donde el tratamiento usado se basan en el empleo del Aducanumab, se citaran las investigaciones donde se reporten efectos adversos producto del tratamiento, así mismo en las investigaciones se aborda la factibilidad económica, dado el alto costo de este tratamiento y la ausencia de evidencias contundentes sobre la relación costo y mejoramiento de la calidad de vida,

para que el mismo puede ser asumido por los sistemas de salud pública nacionales, adicionalmente se profundiza sobre la seguridad del uso de este fármaco, dado los posibles efectos secundarios, que pueden comprometer la vida de los pacientes, Los datos recolectados corresponden a un periodo de 5 años y se seleccionaron los trabajos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos por los investigadores.

Criterios de inclusión

Artículos en español e inglés, donde se aborde el tratamiento de la EA mediante el uso de Aducanumab en pacientes del sexo masculino y femenino en edades superiores a los 60 años, donde es mayor la prevalencia de la EA y donde además de los reportes de los beneficios para la detención de la progresión de la EA. existan reporte de los posibles efectos secundarios, tanto en la condición física como psicológica de las pacientes, de los últimos 5 años publicados en revista que estén en base de datos reconocida como **SCOPUS, MEDLINE, PUBMED. SCIELO y LATINDEX, GOOGLE SCHOLAR y RESAEACHGATE** y que incluyan palabras claves como: daño cognitivo, pérdida de memoria, demencia, anticuerpos monoclonales, placas amiloides, Aducanumab y efectos secundarios.

Criterio de exclusión

Artículos con solo resumen, datos generados de 5 años o más, publicaciones no indexadas en base de datos reconocidas y que solo presenten resúmenes, así mismos se excluyen reportes de efectos secundarios causados en el tratamiento de EA por el uso de otros fármacos distintos al Aducanumab así mismo se excluyen pacientes del sexo masculino y fuera del límite de edad establecidos en los criterios de inclusión.

Parámetros seleccionados para la búsqueda

Los parámetros usados para la búsqueda fueron tratamientos para la EA, tratamiento farmacológico de EA, uso de Aducanumab para reducir la progresión de EA, evidencia de efectos adversos, por el uso del Aducanumab y análisis económico producto del uso del Aducanumab en relación a los posibles beneficios obtenidos, así como opinión en revistas de alto impacto sobre la opinión de expertos en neurología, sobre la posibilidad o no del uso de este fármaco.

Tipo de estudios abordados

Para la revisión se seleccionaron estudios con diseño experimental completamente aleatorizado, realizados bajo condiciones de campo, donde se evaluó los beneficios y las reacciones adversas por el uso de Aducanumab en pacientes del sexo masculino y femenino en edades superiores a los 60 años, así mismo se incluyen cartas al editor, ensayos y opiniones de especialistas en neurología, acerca de los aspectos favorables para el uso del Aducanumab, así como la exposición de las razones por la cual se oponen a su uso.

Población participante

Pacientes del sexo femenino y masculino afectados por la EA en edad superior a 60 años, donde se ha usado el Aducanumab como tratamiento de la EA, y donde los estudios revelan la existencia de efectos adverso, en este trabajo se incluye reportes donde se hace la valoración médica y económica sobre el uso del fármaco para el tratamiento de EA, así como el punto de vista de experto en el área de la neurología en relación a los beneficios o no de esta nueva alternativa farmacológica.

Variables evaluadas

Se evaluará porcentaje de tratamientos con Aducanumab en pacientes con EA, porcentaje de tratamientos donde se usa Aducanumab como alternativa farmacológica, porcentaje de pacientes donde se identifican disminución de síntomas de EA producto del uso del fármaco, así como efectos secundarios y análisis de beneficios en relación a los costos producto del uso de este tratamiento en comparación a otras alternativas farmacológicas en la EA.

Valores de comparación

Se elegirán aquellos estudios donde se usa el Aducanumab como fármaco para la EA, se identificarán los efectos secundarios y se compararán los datos obtenidos con aquellos resultantes del uso de otros fármacos, así como de otros parámetros evaluados, relacionado a la relación beneficio-costo producto del uso de este fármaco.

Tipo de salida

Las variables evaluadas serán porcentaje de tratamientos con EA tratados con Aducanumab, porcentaje de pacientes con reducción de deterioros cognitivo, porcentaje de pacientes, donde se identifican efectos secundarios, relación beneficios/costos y porcentaje de supervivencia y

mortalidad asociadas a las pacientes con EA tratados con Aducanumab. Los resultados fueron presentados en tabla o gráficos, donde se pudiesen comparar los resultados presentados en los artículos considerados en la revisión sistemática.

Limites

Las publicaciones seleccionadas corresponderán al periodo desde 2017-2022 que abarca los últimos 5 años con énfasis en estudios en idioma inglés y español en pacientes del sexo femenino y masculino en edad superior a 60 años, mediante el uso de Aducanumab para el tratamiento de EA y donde además existan reporte de los posibles efectos secundarios, tanto en la condición física como psicológica de las pacientes consideradas en los estudios.

Fuente de información

Para la revisión se analizaron artículos desde 01-01-2017 hasta el 31-12-2022.

Selección de las publicaciones

Para la selección se hizo una revisión donde se verifico en primer lugar el resumen, seleccionando los artículos que cumplieron con los criterios de búsquedas establecidas, previamente, los trabajos rechazados a nivel de resumen, fueron pasados a una segunda revisión donde se evaluó el texto completo, aquellos trabajos con información duplicada fueron eliminados

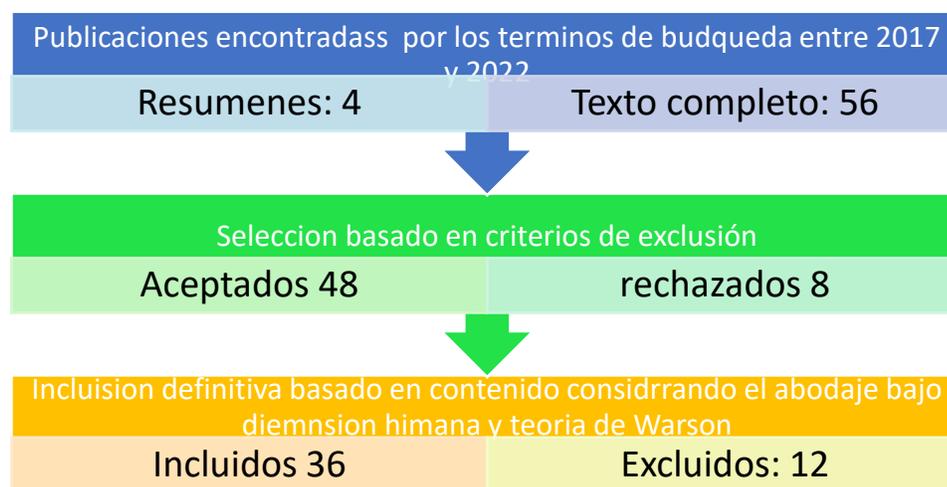
Método a emplear

Con los artículos se registran tanto los beneficios en la reducción del deterioro cognitivo por EA como efectos secundarios más importante que serán aquellos que deban ser considerados para evaluar la posibilidad de seguir usando o no este fármaco, adicionalmente con la información de los artículos consultados construida se procederá a realizar un análisis económico, así como el punto de vista de expertos en neurología para establecer la relación entre la incidencia del efecto secundario y el costo del tratamiento en relación en el mejoramiento de la calidad de vida de pacientes con EA tratados con Aducanumab y que justifiquen su uso en sustitución de los fármacos tradicionalmente empleados en el tratamiento de esta enfermedad.

Resultados

El primer paso de la revisión fue una corrida en las diferentes base de datos previamente mencionadas utilizando las palabras claves consideradas en los criterios de inclusión, se revisaron 300 artículos que cumplían con los mismos, pero después de una preselección considerando fundamentalmente la clasificación de acuerdo se seleccionaron 56 artículos que abordan los tratamientos para la EA y de dentro de ellos aquellos de tipo farmacológico, haciendo énfasis el uso del Aducanumab como nueva terapia farmacológica, destacando los beneficios y problemas derivado de uso, abordados también desde la visión de los pacientes y expertos en neurología. En la figura 1 se hace una síntesis del procedimiento de selección de los artículos que finalmente se incluyeron en el análisis y discusión a la luz de los hallazgos encontrado en el tema investigado.

Figura 1. Proceso de selección de artículos a incluir en relación al uso del Aducanumab para el tratamiento de EA durante el periodo 2017-2022.



De los 56 artículos, 8 fueron rechazados de manera inmediata porque estaban repetidos y algunos solo contenían resúmenes. En la figura 1 se puede observar que la mayoría (10) se refiere al tratamiento farmacológico de la EA, 16 artículos se refieren al uso específico del Aducanumab como alternativa farmacológica de la EA, 6 artículos hacen referencia otros tratamientos que incluyen el amordace no farmacológico y 4 artículos abordan la factibilidad o no del uso de Aducanumab para el tratamiento de la EA desde el punto de vista de pacientes y especialistas en neurología.

Una vez establecido los tópicos se presentan los resultados presentados de los artículos más relevantes en función de su calidad en primer lugar se presentan que los referidos a los tipos de tratamientos usados para los pacientes afectados con la enfermedad de Alzheimer, el cual fue dividido en tratamientos de tipo no farmacológico como el abordaje psicológico y la actividad física y los tratamientos de tipo farmacológico (tabla 1).

Tabla 1. Tipo de tratamiento usado para pacientes afectados con la enfermedad de Alzheimer.

Titulo	Año	Autores	Base de datos
Intervención psicológica Familiar en la enfermedad de Alzheimer ¹	2020	Balea-Fernández & Alonso-Ramírez	Dialnet
Evaluación de una intervención logopédica en pacientes con la enfermedad de Alzheimer en tratamiento colinérgico: Un estudio piloto ¹	2019	López-Zamora et al	Scopus
Práctica regular de ejercicio físico como freno para la progresión de la enfermedad de Alzheimer ²	2018	Arias y Martínez	Scielo
Neuroplasticidad: Ejercicios para retrasar los efectos de la Enfermedad de Alzheimer mediante Estimulación Cognitiva ²	2020	Castillo et al.	Google académico
Psicofármacos paliativos na doença de alzheimer ³	2018	Borges et al.	Google académico
O uso dos fármacos na qualidade de vida dos idosos Com a doença de alzheimer: uma revisão de literatura ³	2019	de Melo et al.	Google académico

Legenda: Tipo de tratamiento: Psicológico¹, Actividad física², Farmacológico³

Una de las implicaciones más importantes de la EA es el impacto que tipo sobre los familiares debido a la pérdida de la capacidad de desarrollar la mayoría de las actividades de la vida cotidiana

es por ello que Balea-Fernández & Alonso-Ramírez (2020) abordaron el papel de la intervención psicológica a nivel familiar para el abordaje de la EA encontrando que a juicio de estos autores que cuando el abordaje psicológico se tiende al binomio familia-enfermo, se produce una mejoría significativa en el rendimiento cognitivo general y específicamente en el área de lenguaje y construcción observando un aumento del MEC (mini examen cognitivo) de 9,63 sin apoyo psicológico a 20, 69 cuando existió el apoyo psicológico.

Dentro de las alternativas de abordaje psicológico se han desarrollado terapias basadas en el uso de la música, realidad virtual y el desarrollo de juegos didácticos, es por ello que López-Zamora et al. (2019), evaluaron el rol de intervención logopédica en pacientes con la enfermedad de Alzheimer encontraron que la combinación de intervención logopédica y terapia farmacológica es la opción terapéutica que más beneficios reporta al paciente al encontrar una puntuación de 50 en el test de evaluación cognitiva-lingüística, mientras que los enfermos que sólo recibieron uno de los tratamientos mostraron un deterioro cognitivo más pronunciado al observar una puntuación de 44 en la evaluación cognitiva-lingüística.

Además del abordaje psicológico autores como Arias y Martínez (2018) destacaron la importancia de la práctica regular de ejercicio como estrategia para frenar la progresión de la EA, quienes comprobaron mediante una revisión sistemática los efectos beneficiosos que tiene la práctica de ejercicio aeróbico combinado con ejercicios de fuerza, equilibrio y movilidad, en la cognición global del paciente y síntomas psíquicos, en su habilidad para desempeñar las actividades cotidianas y en disminuir la carga del cuidador.

En ese sentido Castillo et al. (2020) consideran a la neuroplasticidad como una estrategia efectiva para retrasar el avance de esta enfermedad debido a que se logra la estimulación cognitiva, que permite combatir demencias de una manera saludable ya que solo es necesario un buen acompañamiento de parte del equipo multidisciplinario, la familia y la voluntad del paciente, reduciendo el uso de fármacos paliativos, lo cual a largo plazo deterioran la salud del paciente.

En relación al tratamiento farmacológico en décadas pasadas el avance no había sido notorio, dado que los fármacos habían sido empleados especialmente como mecanismos paliativos para los efectos psicológicos causados por la EA y cuya efectividad no era la más adecuada de los efectos secundarios causados y que no lograba detener el avance de la enfermedad como lo señalan Borges et al. (2018) y estaban centrados en retardar los inicios de la demencia asociada a la EA y restaurar de manera parcial algunas de las funciones cognitivas de los pacientes afectados por la EA.

A pesar de que el avance de fármacos para la detención de la progresión de la EA es lento de Melo et al. (2019) realizaron una revisión sistemática donde destacan la importancia de los mismos para mejorar la calidad de vida de los pacientes, los cual se centran en minimizar las incapacidades que se pierden por el avance de la enfermedad de Alzheimer, como son la memoria, capacidad de realizar tareas cotidianas, salud física, humor y disminución de actitudes depresivas, lo cual a su vez facilita el trabajo de familiares y cuidadores.

Considerando lo plateado, en la tabla 2 se profundizan las investigaciones sobre el uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, destacando tres tipos de fármacos los inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR) y el uso anticuerpos monoclonales que detiene la formación de la placa amiloide.

Tabla 2. Tipo de farmacológico usado en pacientes afectados con la enfermedad de Alzheimer

Título	Año	Autores	Base de datos
Prescripción de inhibidores de acetilcolinesterasa Y memantina en canarias: comparación con la población española ¹	2021	Rodríguez-Espinosa et al.	Medline
Studo da inibição da acetilcolinesterase por Docking molecular: aplicação no tratamento da Doença do alzheimer ¹	2020	de Madeiros et al.	Google académico
Memantine Improves Cognitive Function and Alters Hippocampal and Cortical Proteome in Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease ²	2019	Zhou et al.	Pubmed
Memantine nanoemulsion: a new approach to treat Alzheimer's disease ²	2020	Kaur et al.	Pubmed

Aducanumab na Doença de Alzheimer: Percurso e Perspetiva ³	2022	Rema & do Couto	Google académico
Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer ³	2018	Sant'Ana et al.	Google académico
Estudios farmacogenéticos en la enfermedad de Alzheimer ³	2021	Zúñiga et al.	Scopus
Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide ³	2018	Folch et al.	Latindex
Enfermedad de Alzheimer e Inmunoterapia: revisión de tres anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra el $A\beta$ amiloide (bapineuzumab, solaneuzumab y aducanumab) ³	2021	Torrealba et al.	Latindex
Monoclonal antibody therapy efficacy can be boosted by combinations with other treatments: Predictions using an integrated Alzheimer's Disease Platform ³	2021	Karelina et al	Pubmed

Leyenda: Tipo de fármaco: Inhibidores de acetilcolinesterasa¹, Antagonista de NMDA², anticuerpo monoclonales³

El uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR), fue reportado por Rodríguez-Espinosa et al. (2021), en un estudio llevado a cabo en las islas canarias, donde se observó que en la población española tratado con estos tratamientos se evidenció un aumento en el consumo de fármacos para la demencia con un media superior a los presentado en otras regiones de España, cuyo aumento es debido a que a demencia

tiene consecuencias devastadoras para el paciente que la padece, así como para su entorno debido a la progresiva dependencia, la necesidad y los costos asociados.

Un trabajo similar fue llevado a cabo por de Madeiros et al. (2020) para estudiar la importancia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la EA, en el cual usaron as herramientas computacionales en el proceso de validación de fármacos el cual puede sr aplicado incluso en el descubrimiento de nuevos medicamentos, como en el caso del acoplamiento molecular, donde es posible predecir el verdadero modo de unión de los complejos proteína-ligando y ayudar a demostrar de manera eficiente el modo de acción del mismo y su eficacia para reducir los mecanismo que contribuyan a la aparición de los síntomas de la EA

Otro de los fármacos que ha sido parcialmente exitoso en el tratamiento de la EA es la memantina que es antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR), y que de acuerdo a Zhou et al. (2019), mejora algunas funciones cognitivas en pacientes con EA, dado que la memantina induce niveles más altos de alteraciones proteómicas en la corteza cerebral que en el hipocampo, lo que sugiere que la memantina afecta varias regiones del cerebro de diferentes maneras afectando las respuestas proteicas inducidas por memantina en el cerebro de las pacientes con EA.

La eficiencia de la memantina ha sido mejorada cuando la misma ha sido empleada como nanopartículas como lo señalan Kaur et al. (2020), los resultados de la biodistribución mostraron captación máxima en el cerebro por vía intranasal de administración. A partir de los hallazgos observados se puede concluyó que la nanoemulsión desarrollada cargaba con memantina podría usarse para administración intranasal para mejorar su efecto para la enfermedad de Alzheimer.

Además de estos tratamientos en los últimos años ha surgido una nueva esperanza por el desarrollo de fármacos denominados anticuerpos monoclonales que retrasan los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, debido a que inhiben la formación de placas amiloides, que de acuerdo algunas investigaciones han sido reportados como el principal mecanismo para el desarrollo de la EA entre esos fármacos destaca el Aducanumab, cuyo uso ha sido reportado por Rema y do Couto (2022).

El empleo de la terapia anti-amiloide: como nueva estrategia para el tratamiento de la EA fue descrita por Sant'Ana et al. (2018), quienes encontraron que los estudios realizados con la terapia anti-amiloide muestran que esta opción terapéutica puede ayudar en el tratamiento de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, siendo la inmunoterapia la mejor opción, dado que ofrece diversos anticuerpos para inhibir o disminuir la enfermedad progresiva.

La importancia de la terapia anti-amiloide también ha sido destacada en los estudios farmacogenéticos en la enfermedad de Alzheimer desarrollado por Zúñiga et al. (2021), lamentablemente sus hallazgos demuestran que ninguno de los fármacos desarrollados para detener la producción, agregación o promover la eliminación del péptido A β , entre lo que se incluye el Aducanumab ha demostrado ser un tratamiento eficaz en los ensayos clínicos de fase III realizados hasta la fecha, por lo que será necesario investigar nuevas dianas terapéuticas principalmente en la etapa preclínica de la enfermedad.

Los avances más importantes de la terapia anti-amiloidea basado en el uso de fármacos que inhiben la formación de palca amiloide fueron reportados por Folch et al. (2018), quienes encontraron que la inmunoterapia es una de la opciones enfocada a mejorar el aclaramiento de β A y la más estudiada con el objetivo de reducir la carga amiloidea en la EA, desafortunadamente los resultados de los ensayos con anticuerpos monoclonales, inicialmente prometedores, han sido parcialmente suspendidos por la aparición de meningoencefalitis en algunos pacientes.

Además del Aducanumab para el tratamiento de EA se han usado fármacos anti-amiloideos entre los que se han reportado el uso de Bapineuzumab y Solaneuzumab como lo señalaron Torrealba et al. (2021), quienes reportan que estos fármacos los dos anticuerpos monoclonales que actualmente han llegado a las fases más avanzadas del desarrollo experimental. Y sin embargo ambos fracasaron en sus respectivos ensayos fase tres al no mostrar los beneficios clínicos esperados (mejorar déficit cognitivo o la capacidad funcional) en pacientes con EA leve-moderada, a diferencia del Aducanumab que en estudios fase 1 y fase 2 han demostrado una disminución de la concentración de proteína anormal A β en cerebro medido por imágenes, además de que se observó una mejoría de la función cognitiva en los pacientes evaluados.

A pesar la eficacia a del tratamiento anti-amiloide este debe ser combinado con otros tratamientos como lo recomienda Karelina et al. (2021), quienes manifiestan que el uso de este fármaco mediante inmunoterapia se puede combinar con estrategias para las modificaciones del metabolismo de los lípidos y la inhibición de la quinasa, estas combinaciones pueden tener un efecto sinérgico sobre los impulsores clave y la reducción de los efectos secundarios debido a las reducciones de dosis.

Cuando se abordó la terapia anti-amiloide para detener la progresión de la EA, la esperanza se centró en el desarrollo un nuevo fármaco denominado Aducanumab el cual recientemente fue

aprobado su uso por la FDA es por ello que en la tabla 3 se describen algunas de las principales experiencias sobre el uso del mismo para el tratamiento de la EA.

Tabla 3. Experiencia en el uso de Aducanumab como tratamiento del Alzheimer

Título	Año	Autores	Base de datos
The effectiveness and value of aducanumab for Alzheimer’s disease	2021	Synnott et al.	Pubmed
A comparative study of the effects of Aducanumab and scanning ultrasound on amyloid plaques and behavior in the APP23 mouse model of Alzheimer disease	2021	Leinenga et al.	Scopus
Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease	2022	Salloway et al.	Pubmed
Comparative Analysis of Aducanumab, Zagotenemab and Pioglitazone as Targeted Treatment Strategies for Alzheimer’s Disease	2021	Abyadeh et al.	Scopus
Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer’s Disease: Challenges and Opportunities	2022	Vaz et al.	Pubmed
Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer’s Disease: A Narrative Review	2022	Beshir et al.	Scopus

En primer lugar Synnott et al. (2021) evaluaron la efectividad y valor del Aducanumab para el tratamiento de la EA encontrando que aunque el ensayo EMERGE fue el primero ensayo clínico

de última etapa de medicamentos dirigidos a la eliminación de amiloide para potencialmente mostrar la eficacia clínica, no está claro si Aducanumab funciona en todos o proporcione beneficios suficientes para superar sus daños, entre los que destacan los riesgos de edema y hemorragia cerebral, así como los altos costos del medicamento, los cuales no pueden ser asumidos por los sistemas de salud públicos.

En este mismo orden de ideas Leinenga et al. (2021), llevaron a cabo un estudio comparativo para evaluar la eficiencia del Aducanumab combinado con el uso de ultrasonido para observar su efecto sobre las placas amiloides, observaron que tanto el Aducanumab como el uso del ultrasonido redujeron el área total de placa en el hipocampo sin efecto aditivo, mientras que en la corteza solo el tratamiento combinado produjo un resultado estadísticamente significativo en disminución del área total de la placa amiloide.

De la misma manera Salloway et al. (2022), evaluaron el efecto del Aducanumab en pacientes en estadios tempranos de la EA, lamentablemente estos autores encontraron que se produjeron anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide en aproximadamente el 40% de los participantes en los estudios de fase 3 de Aducanumab, y aproximadamente una cuarta parte de estos pacientes experimentaron síntomas como dolor de cabeza, confusión, mareo náusea y cerca de 1 % de los pacientes en dosis de 10 mg kg^{-1} manifestaron síntomas como edemas y hemorragias. A pesar del esperanzador uso del Aducanumab existen otros tratamientos para el EA como Zagotenemab y Pioglitazone, por lo que Abyadeh et al. (2021) compararon estos dos últimos con el Aducanumab, encontrando en el caso del Zagotenemab se dispone de datos clínicos sobre eficacia y seguridad, mientras que en el caso del Pioglitazone no se observó eficacia significativa del tratamiento en clínica ensayos (posiblemente debido al uso de dosis bajas), en el caso del Aducanumab aunque es efectivo en etapas tempranas de la EA, los efectos negativos y su alto costo más de 56.000 dólares por año dificultando su empleo a gran escala.

Dado que la aprobación de FDA en relación al uso de Aducanumab ha creado muchas expectativas Vaz et al. (2022), analizaron los retos y oportunidad que surgen a raíz del uso del mismo, los investigadores han encontrado que tanto el uso de fármacos $A\beta$ como los relacionados a la regulación de la proteína tau tiene un papel importante en el proceso de neurodegeneración e interfieren entre sí. o que podría abrir las puertas para un enfoque de terapia combinada para EA (fármaco anti-tau y anti-amiloide), sin embargo, en el caso del Aducanumab los estudios en fase 3 no muestran aun evidencias clínicas evidentes sobre le beneficios del mismo.

En este mismo orden de ideas Beshir et al. (2020), llevaron a cabo un estudio narrativo para estudiar el efecto el Aducanumab en el tratamiento de la EA, encontrando que Aducanumab en dosis altas tiene el potencial de ralentizar el deterioro cognitivo relacionado con el alzhéimer en pacientes con enfermedad de inicio temprano. Sin embargo, Aducanumab no produce pérdida de memoria inversa. La aprobación del fármaco ha hecho que los pacientes con Alzheimer tengan una esperanza, pero se plantean muchas dudas sobre sus verdaderos beneficios, en especial por los problemas generados por su uso y el alto costo del mismo.

En esta investigación el uso del Aducanumab fue abordado tanto desde el punto de vista de los efectos benéficos como de los problemas que se presentan en la tabla 4 los efectos beneficiosos por su uso

Tabla 4. Beneficios del uso de Aducanumab como tratamiento del Alzheimer

Título	Año	Autores	Base de datos
Aducanumab e a promessa para o futuro do tratamento do alzheimer: uma revisão sistemática	2022	Souza et al	Latindex
Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering	2021	Cummings et al.	Pubmed
Clinical Efficacy, Drug Safety, and Surrogate Endpoints Has Aducanumab Met All of Its Expectations?	2021	Hershey & Tarawneh	Scopus
Predicted Lifetime Health Outcomes for Aducanumab in Patients with Early Alzheimer's Disease	2021	Herring et al.	Google academico
Aducanumab: A new hope in Alzheimer's disease	2022	Ali et al.	Scopus

El caso de aducanumab ¿Más esperanza que ciencia?	2021	Sánchez-Montoya et al.	Latindex
---	------	------------------------	----------

En primer lugar, se estudiaron los benéficos, los cuales fueron abordado en un estudio desarrollado por Souza et al. (2022), donde reporta este fármaco como una promesa para el tratamiento de la EA, sin embargo, la mejoría clínica aparente no se presenta consistentemente en todos los ensayos clínicos, por lo que es necesario profundizar las evidencias científicas más sólidas para establecer la seguridad y la eficacia, del mismo.

En este mismo sentido Cummings et al. (2021), reportan los beneficios clínicos por el uso del Aducanumab por a su acción anti-amiloide la cual a pesar de las dudas y falta de evidencia, estos autores afirman en un estudio de caso que uno de los beneficios de mayor importancia es la extensión de la duración la etapa de deterioro cognitivo leve de la EA y retrasar la etapa de demencia es muy significativo para una abuela de 68 años que busca preservar las actividades diarias, los pasatiempos y el compromiso con la comunidad y la familia.

Mientras que Hershey y Tarawneh (2021), reportan la eficacia clínica de este fármaco se basa en el efecto antimiolide del mismo, particularmente en personas sintomáticas con deterioro cognitivo leve o demencia leve que tienen niveles cerebrales elevados de β -amiloide ($A\beta$), sin embargo, esta hipótesis debe ser comprobada con evidencia científicas mediante experimento que comprueben la eficacia clínica y seguridad del fármaco.

Por su parte Herring et al. (2021), predice el tiempo de sobrevivencia de aquellos pacientes con EA tratados Aducanumab en estadios tempranos de la enfermedad encontrando que el tratamiento con Aducanumab se traduciría en una menor probabilidad anual de transición a la institucionalización, retrasos en la media del tiempo de transición a la demencia por EA y una mayor media de supervivencia en comunidad.

Todos los beneficios que se han mencionado en los artículos anteriores llevan a la conclusión de que el uso del Aducanumab es una esperanza para el tratamiento de pacientes con EA como lo señalan Ali et al. (2022), dado que Aducanumab al reducir las placas de $A\beta$ en el cerebro, tener la potencia de ralentizar la progresión de la EA, disminuyendo las pérdidas de las capacidades cognitivas en los pacientes.

No obstante más allá de las evidencias científicas autores como Sánchez-Montoya et al. (2022) , manifiestan que el interés por el uso del fármaco está más sustentado en las esperanzas creadas que

en las evidencias científicas, dado que la hipótesis de la cascada amiloide que no ha sido rebatida ni confirmada en 30 años (Selkoe y Hardy, 2016), por lo que más allá de las evidencias científicas contundentes los pacientes están centrados en una esperanza para reducir los efectos adversos de la EA con el riesgo por lo costoso del tratamiento, el cual pudiese ser ineficaz, y con serios efectos secundarios.

Así mismo además de que existen beneficios generados por el uso del Aducanumab para el tratamiento de la EA se han reportado algunos problemas los cuales se reportan en la tabla 5 y que han llevado a establecer las razones por la cual no se recomienda su uso.

Tabla 5. Problemas reportados por el uso de Aducanumab como tratamiento del Alzheimer

Título	Año	Autores	Base de datos
Why Physicians Should Not Prescribe Aducanumab for Alzheimer Disease	2022	Ebell y Barry	Google académico
Aducanumab and adenoviral COVID-19 vaccines: increased cerebral hemorrhage risk?	2022	ArunSundar et al.	Pubmed
Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis	2017	Jia-Jie et al.	Pubmed
Aducanumab Opinion	2022	Filatov & Grossman	Google académico

Autores como Ebell y Barry (2022), explican por qué los médicos no deberían recomendar este medicamento para el tratamiento de la EA dado que los nuevos medicamentos deben ser más seguros, más tolerables, más efectivos, menos costosos y más fáciles de usar que los medicamentos actuales. Aducanumab no cumple los criterios: tiene importantes problemas de seguridad, no es efectivo, es costoso y es complejo de administrar y monitorear.

Estos efectos adversos fueron identificados especialmente en pacientes tratados con antivirales y vacunas en el caso del COVID 19, dado que ArunSundar et al. (2022), reportaron incremento de riesgos de hemorragias cerebrales, lo cual concuerda con lo señalado por los reportado por

Salloway et al. (2021), en análisis secundario encontraron que el 19,1 % y el 35,2% de los pacientes tratados con Aducanumab demostraron microhemorragia (ARIA-H) y edema (ARIA-E) respectivamente.

Es por ello que autores como Jia-Jie et al. (2017), previamente habían estudiado la eficacia y seguridad del uso de este fármaco, llegando a la conclusión de que la evidencia disponible para evaluar la eficacia y la seguridad de las inmunoterapias anti-Ab para la EA, encontrando que Aducanumab y Solanezumab mejoran la función cognitiva mientras que Aducanumab y Bapineuzumab pueden aumentar los riesgos de anormalidades cerebrales, que conllevan a potenciar los riesgos de edemas y hemorragias cerebrales.

Todas las evidencias presentadas en las investigaciones previas llevan a que destacados investigadores en el área de la neurología como Filatov y Grossman (2022), emitan su opinión acerca del uso del fármaco, estos autores concluyen que a pesar de los beneficios quedan muchas incertidumbres con respecto a la eficacia y la seguridad, siendo la principal preocupación los efectos adversos asociados, incluidos el edema cerebral y la hemorragia, que debe impulsar estudios posteriores a la aprobación.

Además de las evidencias científicas favorables y desfavores tanto la opinión de los pacientes, el análisis económico y la opinión de los expertos en el área de la neurología son fundamentales para evaluar la factibilidad o no del uso de este fármaco, cuyas investigaciones más importantes se destacan en la tabla 6.

Tabla 6. Percepción de pacientes y especialista sobre el tratamiento farmacológico con Aducanumab en el tratamiento del Alzheimer

Título	Año	Autores	Base de datos
Knowledge and Attitudes Concerning Aducanumab Among Older Americans After FDA Approval for Treatment of Alzheimer Disease	2022	Zissimopoulos et al.	Pubmed
Valuing Alzheimer Disease Therapies—Considering Costs and Benefits Beyond the Patient	2021	Lin & Neumann	Pubmed

Cost-effectiveness of aducanumab to prevent Alzheimer's disease progression at current list price	2022	Sinha & Barocas	Google académico
Aducanumab: falta de consistencia entre la evidencia preclínica y clínica	2021	Ardiles et al.	Scielo

En primer lugar Zissimopoulos et al. (2022), destacan la importancia de estudiar la actitud de los pacientes con respecto al uso de este fármaco después de su aprobación, por parte de la FDA en relación al uso Aducanumab y otros medicamentos en experimentación, las opciones de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer se están expandiendo, es por ello que los profesionales de la salud deberán educar a los pacientes sobre los costos y beneficios potenciales y apoyar la toma de decisiones de los pacientes, así como en los posibles efectos secundarios que se generen.

En este mismo orden de ideas Lin y Neumann (2021), valoran el uso de las terapias basados en el uso de este fármaco, comparando los beneficios y costos del tratamiento, señalan que los resultados respaldan el uso del mismo dados los efectos devastadores de la EA, cualquier tratamiento efectivo para la afección debería tener importantes efectos en los cuidadores, y a pesar de los altos costos que varía entre el rango de 100.000 a 150.000 \$ para mejorar la calidad de vida del año, su uso podrá ser aceptado considerando las implicaciones en el costo generados en cuidado de los pacientes con EA.

Un trabajo similar fue llevado a cabo por Sinha y Barocas (2022), al evaluar la relación efectividad-costado del uso del Aducanumab para el tratamiento del a EA, quienes señalan que aun en condiciones ideales , donde las circunstancias en las que Aducanumab detiene por completo progresión de EA, puede que no sea rentable en su precio de lista proyectado actual, por lo que se requiere de reducciones significativas en el costo sería necesario para que esto sea rentable, el cual actualmente alcanza los 56.000 \$ por año.

Además de la actitud de los pacientes y la relación efectividad costo una de las mayores preocupaciones de la comunidad científica tal como lo manifestaron Ardiles et al. (2021), es falta de consistencia entre la evidencia preclínica y clínica para aprobar de manera definitiva el uso del Aducanumab, dado que consideran los autores que no hay evidencia científica suficiente sobre la

eficacia del fármaco, este anuncio genera múltiples dudas en la comunidad médica y científica, al no posicionarse como una intervención con eficacia clínica demostrada, sumado al hecho de que este tratamiento tiene un costo muy elevado.

Discusión

La revisión de literatura muestra que el desarrollo de nuevos fármacos para retrasar la progresión de la EA es promisorio, lo que ha llevado a su rápida aprobación por la FDA a pesar de las controversia y consistencia de evidencia científica como lo arrojo el análisis de los artículos consultados, esto obedece a que de acuerdo a autores como Castro-Jiménez y Galvis-Fajardo (2018), la eficiencia de los tratamientos farmacológicos hasta la fecha se ha limitado en controlar los síntomas y ha sido ineficiente en la aparición del trastorno de demencia, con el agravante de los fármacos no solo son costosos, sino que tienen efectos colaterales; lo que se ha demostrado en los ensayos que se han evaluado en pacientes con EA u otras afecciones con deterioro cognitivo como mal de Parkinson y demencia senil, donde empleo de antipsicóticos y antidepresivos, dado que en este tipo de pacientes es frecuente la aparición de síntomas neuropsiquiátricos como la irritabilidad, estados de agitación, agresividad o hiperactividad, desafortunadamente el uso de este tipo de fármaco están relacionados con el aumento de peso, síndrome metabólico, problema cardiovasculares y neurológicos, que desmejoran notablemente la calidad de vida de los pacientes. Por lo expuesto anteriormente es que en los primeros artículos analizados en la revisión se observa que se ha incrementado el interés de médicos e investigadores en los tratamientos no farmacológico, dado que según Balea-Fernández & Alonso-Ramírez (2020), además de los síntomas cognitivos como son alteración en la memoria, los pacientes con EA suelen padecer síntomas conductuales o que ocasiona gran angustia y preocupación para las familias y cuidadores. El abordaje psicológico, tal como lo señalan Balea-Fernández & Alonso-Ramírez (2020) han demostrado que lo mismos para el mantenimiento del rendimiento cognitivo general y capacidad funcional en pacientes con deterioro cognitivo leve, moderado y grave, siendo los programas de estimulación cognitiva el tratamiento más eficiente para alcanzar estos objetivos, los estudios que consideran los tratamientos no farmacológicos, también se ha demostrado el éxito el uso de otras terapias como la musicoterapia (García-Casares et al., 2017), las intervenciones asistidas con animales (Muñoz-Lasa et al., 2015), las focalizadas en reducir la depresión (García-Alberca, 2015) o las hidroterapias (Real et al., 2017) y el ejercicio físico.

Los resultados de la investigación demuestran que a pesar del fracaso que se observó en los tratamientos para la EA, el cual se basaba en atender principalmente los efectos neuropsiquiátricos a pesar de no tener respuesta efectiva y reportes de los efectos adversos, con el avance de la ciencia médica se han desarrollado nuevos fármacos que muestran cierta eficiencia en el tratamiento de la EA, especialmente en estadios temprano, en este orden de ideas Orueta (2019), señala que desde el punto de vista farmacológico, actualmente existen dos grupos de medicamentos específicos que tienen aprobada la indicación de EA, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) (donepezilo, galantamina y rivastigmina) y los antagonistas no competitivos del receptor N-metil D-aspartato (memantina).

De acuerdo a Mendoza et al. (2022), uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la EA son los basados en el uso de los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa dado que los mismos inhiben la acción de una enzima que destruye la acetilcolina, el cual es un químico cerebral implicado en la memoria y otros procesos cognitivos y afectivos, el uso de este fármaco se basó en que la enfermedad de Alzheimer afecta desde muy temprano las neuronas que producen acetilcolina, de ahí que esta sea una de las primeras estrategias terapéuticas elegidas para el tratamiento de la enfermedad.

Lamentablemente el uso de estos medicamentos, en el largo plazo no son efectivos debido a que la disminución de las células cerebrales produce menos acetilcolina a medida que progresa la enfermedad, por lo cual su uso puede limitarse para la atenuación de los síntomas en estadios muy temprano, además que se ha asociado el uso de este fármaco a la aparición de efectos secundarios como náuseas, vómitos y diarrea, lo que desmejora la calidad de vida de los pacientes.

Otro grupo de fármacos de acuerdo a Cabrera et al. (2018), son los denominados antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-Aspartato (NMDA), siendo el más empleado la memantina cuyo efecto benéfico está asociado a la regulación de la cantidad disponible en el cerebro, un neurotransmisor que en niveles saludables es fundamental para la memoria y el aprendizaje, pero en exceso termina siendo tóxico para las neuronas, sin embargo al igual que lo observado para el caso de los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa presenta efectos secundarios no deseados que incluyen mareos, dolor de cabeza, confusión e incontinencia (Miculas et al., 2023).

A pesar de que el uso de estos fármacos han sido efectivos en minimizar síntomas de la EA, asociados a la secreción de la enzima acetilcolinesterasa y la concentración de glutamato, los

resultados no han sido promisorios para detener la aparición de la enfermedad, sin embargo en los últimos años se ha desarrollado un nuevo grupo de fármacos denominados anti-amiloides, cuyo principio se fundamenta en su capacidad de las denominadas anticuerpos monoclonales en detener la formación de las placas amiloides, las cuales son la principal causa de aparición de la enfermedad.

Entre estos medicamentos el más esperanzador es el Aducanumab, el cual fue recientemente aprobado su uso por parte del FDA, por lo que el interés de esta investigación fue demostrar cuales han sido los reportes que muestren la eficacia del mismo, su viabilidad de acuerdo al costo y efectos secundarios, sin embargo como se describió en los resultados de la revisión sistemática, los resultados son contradictorios dado que las evidencias científicas no son contundentes, el fármaco es altamente costoso y algunos de los efectos secundarios son peligrosos a punto de comprometer la vida de los pacientes.

El Aducanumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une selectivamente a los agregados de proteína beta-amiloide (placas beta-amiloide) y favorece su disgregación (Menéndez-González et al., 2018) y aunque parece ser que el mismo podría dar con la clave para luchar contra el Alzheimer, las controversias observadas en gran parte de los ensayos evaluados y de las opiniones de la comunidad científicas, demuestra que aún se requiere de más experimentación para verificar además de su eficacia en la detención de la EA, basado en la eliminación de las placas amiloides corto o largo plazo, verificar que sus efectos secundarios no sean lo suficientemente perjudiciales, como lo sugieren algunos reportes establecer las correctas dosis y evaluar si su uso en conjunto con otro de los fármacos muestra un efecto sinérgico, lo que permitiría el desarrollo de terapias multidisciplinarias.

A pesar de la preocupación por la aprobación del Aducanumab sin la existencia de resultados consistentes sobre su efecto benéfico en la reducción de la progresión de la EA, quizás la mayor preocupación está en los efectos secundarios como lo reportan autores como Dhillon et al. (2021) y Sharma et al. (2022), que son consistente con los hallazgos encontrando en esta revisión, dado que los efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos donde se identificaron además de anomalías de imagen relacionadas con el depósito de amiloide como son: ARIA-E, (edema vasogenico), ARIA-mH (microhemorragias) y ARIA-H (hemosiderosis), en porcentajes de 35%, 19% y 15%, respectivamente, también se reportan otros efectos adversos tales como cefalea (21%),

caídas (15%), diarrea (9%), confusión/delirio/alteración del estado mental/desorientación (8%), hipersensibilidad (angioedema/urticaria).

Además de los efectos secundarios el segundo aspecto relevante que causa controversia acerca de la factibilidad del uso del Aducanumab es su costo, en este sentido Caleb y Karlawish (2021) coinciden con los resultados presentados en la revisión, destacando que hay un alto costo anual para el medicamento el cual por paciente puede alcanzar los 56 000 dólares, lo que dificultaría su adquisición bien sea por el paciente o mediante subsidios de los sistemas públicos de salud.

El análisis de los resultados lleva a la reflexión de que si bien hay indicios de que le Aducanumab es un fármaco prometedor en especial por que retarda la progresión de la enfermedad al reducir la formación de las placas amiloides y que en conjunto con los inhibidores de la acetilcolinesterasa, y antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR), podrían constituir estrategias multidisciplinarias, las cuales pueden ir acompañadas con tratamiento no farmacológico, la temprana aprobación a creado controversia que giran sobre la eficacia del medicamento, los efectos adversos y el costo, lo que lleva a la sugerencia de la necesidad de pruebas genéticas, la monitorización de los efectos secundarios y el costo del medicamento.

Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa que afecta de manera progresiva las funciones cognitivas de los pacientes y su capacidad para cumplir funciones vitales, en un principio las terapias que se habían desarrollado era la no farmacológica debido a que los fármacos usados se empleaban principalmente para el tratamiento de la demencia, pero sus efectos secundarios que colocaban en riesgo la vida de los pacientes, sugiriendo el desarrollo de alternativas no farmacológicas de tipo psicológico o terapéutica nada en uso de juegos y música.

En los últimos años se han desarrollado fármacos que retrasan la progresión de la enfermedad entre los que destacan los inhibidores de la acetilcolinesterasa, y antagonistas de los receptores de ácido N-metil-Daspártico (NMDAR), sin embargo, los más promisorios son aquellos que evitan el desarrollo de las placas amiloides, las cuales se han identificados como el principal mecanismo en el desarrollo de la aparición de la enfermedad de Alzheimer siendo el Aducanumab uno de los medicamentos más eficiente.

A pesar de que el Aducanumab de acuerdo a algunas evidencias científicas ha sido promisorio en el retraso de la enfermedad de Alzheimer, en particular en las etapas incipientes de la misma su uso causa controversia, dado que a pesar de detener la formación de las placas amiloides y por lo tanto la progresión de la enfermedad, el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes no es proporcional al costo del fármaco, cuyo uso potencial no puede ser asumido por los sistemas de salud públicos. Adicionalmente se ha detectado una serie de efectos secundarios que afectan la calidad de vida de los pacientes como son aumento de los riesgos de edemas, hemorragias cerebrales y otros menores como cefalea y confusión, por lo que ha aun su uso no es seguro contraviniendo las recomendaciones de aprobación por parte de las principales organizaciones de administración de fármacos como la FDA.

Referencias

1. Abyadeh, M., Gupta, V., Gupta, V., Chitranshi, N., Wu, Y., Amirkhani, A., ... & Mirzaei, M. (2021). Comparative analysis of aducanumab, zagotenemab and pioglitazone as targeted treatment strategies for Alzheimer's disease. *Aging and disease*, 12(8), 1964. <https://doi.org/10.14336%2FAD.2021.0719>
2. Ali, R., Gupta, G. D., & Chawla, P. A. (2022). Aducanumab: A new hope in Alzheimer's Disease. *Health Sciences Review*, 100039. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100039>
3. Álvarez-Maestro, M., Guerrero-Ramos, F., Rodríguez-Faba, O., Domínguez-Escrig, J. L., & Fernández-Gómez, J. M. (2021). Current treatments for BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 45(2), 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2020.08.011>
4. Ardiles, Á. O., Arancibia, M., Lutz, M., Riquelme, J., Gigoux, J. P., & Muñoz, P. (2021). Aducanumab: falta de consistencia entre la evidencia preclínica y clínica. *Revista médica de Chile*, 149(6), 950-951. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000600950>
5. Arias Iniesta, J., & Martínez Martín, M. L. (2020). Práctica regular de ejercicio físico como freno para la progresión de la enfermedad de Alzheimer. *Gerokomos*, 31(1), 26-31. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2020000100006

6. ArunSundar, M., Shanmugarajan, T., Lukas, R., Renata, A. & Ravichandiran, V. (2022). Aducanumab and adenoviral COVID-19 vaccines: increased cerebral hemorrhage risk?. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 22(4), 283-286. <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2053112>
7. Balea-Fernández, F. J., & Alonso-Ramírez, J. (2020). Intervención psicológica familiar en la enfermedad de Alzheimer. https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/13752/1/0214-9877_2020_1_1_225.pdf
8. Beshir, S. A., Aadithsoorya, A. M., Parveen, A., Goh, S. S. L., Hussain, N., & Menon, V. B. (2022). Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9343514>
9. Borges Oliveira, K. J., Pereira, H. E. D. R., Maciel, D. V., do Espírito Santo, R. A. R., dos Santos, E. G., & Maciel, J. L. (2018). Psicofármacos paliativos na doença de alzheimer. *Revista Saúde em Foco*, 18, 974-979. https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/12/111_PSICOF%C3%81RMACOS-PALIATIVOS-NA-DOEN%C3%87A-DE-ALZHEIMER.pdf
10. Cabrera, M. J., Martínez Pérez, R., Gutiérrez Ravelo, A., Hakim Rodríguez, D., & Pérez Davison, G. (2014). Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(3), 508-518. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152014000300016&script=sci_arttext&tlng=es
11. Caleb Alexander, G. & Karlawish, J. (2021). The problem of aducanumab for the treatment of Alzheimer disease. *Annals of internal medicine*, 174(9), 1303-1304. <https://doi.org/10.7326/M21-2603>
12. Castillo, G., Fernández, B., & Chamorro, D. (2020). Neuroplasticidad: Ejercicios para retrasar los efectos de la Enfermedad de Alzheimer mediante Estimulación Cognitiva. *Revista de Investigación Científica y Tecnológica*, 4(2), 115-122. [https://doi.org/10.36003/Rev.investig.cient.tecnol.V4N2\(2020\)12](https://doi.org/10.36003/Rev.investig.cient.tecnol.V4N2(2020)12)

13. Castro-Jiménez, L. E., & Galvis-Fajardo, C. A. (2018). Efecto de la actividad física sobre el deterioro cognitivo y la demencia. *Revista cubana de salud pública*, 44, e979. <https://www.scielo.org/pdf/rcsp/2018.v44n3/e979/es>
14. Cenzual, M. Á. C., de Balaguer, G. P. E., & Charfolet, A. C. (2022). Enfermedad de Alzheimer, musicoterapia y la intervención del trabajo social. *HUMAN REVIEW. International Humanities Review/Revista Internacional de Humanidades*, 11(Monográfico), 1-11. <https://doi.org/10.37467/revhuman.v11.4099>
15. Cummings, J., Aisen, P., Lemere, C., Atri, A., Sabbagh, M., & Salloway, S. (2021). Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimer's research & therapy*, 13(1), 1-3. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00838-z>
16. Daiver, D. M., Pedraza, C. L. D., & Álvarez, D. J. S. (2021). Implementación de una aplicación móvil como herramienta de prevención del alzheimer y el deterioro cognitivo en adultos mayores. *Infometric@-Serie Ingeniería, Básicas y Agrícolas*, 4(1). <http://infometrica.org/index.php/syh/article/view/169/198>
17. de Medeiros Filho, F. C., dos Santos Nascimento, K., Santos, W. O., & Frazão, N. F. (2020). Estudo Da Inibição Da Acetilcolinesterase Por Docking Molecular: Aplicação No Tratamento Da Doença Do Alzheimer. *Educação, Ciência E Saúde*, 7(2), 18. <http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v7i2.297>
18. de Melo, L., Santos, H., Barbosa, K. & Nogueira, T. (2019). O uso dos fármacos na qualidade de vida dos idosos com a doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. *SEMOC-Semana de Mobilização Científica-Alteridade, Direitos Fundamentais e Educação. Anais da 22ª*. <http://ri.ucsal.br:8080/jspui/handle/prefix/1407>
19. de Miranda, S. A., de Lima, B. J. M., dos Santos, Y. D. L. M., Aires, N. O., França, R. P., Souza, E. C., ... & Oliveira, K. C. (2020). Aplicabilidade de atividades lúdicas como parâmetro na reconhecimento do Alzheimer precoce na atenção básica de saúde. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (44), e2250-e2250. <https://doi.org/10.25248/reas.e2250.2020>

20. Dhillon, S. (2021). Aducanumab: first approval. *Drugs*, 81(12), 1437-1443. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01569-z>
21. Dorman, G., O'Neill, S., Appiani, F., Flores, I., del Rosario Chiesa, M., Vallejos, F., & Bustin, J. (2022). ¿Tratamos la demencia tipo Alzheimer o la enfermedad de Alzheimer? Fármacos antidemenciales en la era de los biomarcadores. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 33(157), 62-65.
22. Ebell, M. H., & Barry, H. C. (2022). Why Physicians Should Not Prescribe Aducanumab for Alzheimer Disease. *American Family Physician*, 105(4), 353-354. <https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2022/0400/p353.pdf>
23. Filatov, A., & Grossman, J. T. (2022). Aducanumab Opinion. *International Journal Of Medical Science And Clinical Research Studies*, 2(08), 785-786. <https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v2-i8-12>
24. Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., ... & Camins, A. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurología*, 33(1), 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
25. García-Alberca, J. M. (2015). Las terapias de intervención cognitiva en el tratamiento de los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer. Evidencias sobre su eficacia y correlaciones neurobiológicas. *Neurología*, 30(1), 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.10.002>
26. García-Casares, N., Moreno-Leiva, R. M., & García-Arnés, J. A. (2017). Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática. *Rev Neurol*, 65(12), 529-538. http://medicinainterna.net.pe/images/articulos_destacados/musicoterapia_en_la_enf_de_alzheimer.pdf
27. Gorgojo-Martínez, J. J. (2019). Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Hipertensión y riesgo vascular*, 36(3), 145-161. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.03.005>

28. Herring, W. L., Gould, I. G., Fillit, H., Lindgren, P., Forrestal, F., Thompson, R., & Pemberton-Ross, P. (2021). Predicted lifetime health outcomes for aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. *Neurology and Therapy*, 10(2), 919-940. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00273-0>
29. Hershey, L. A., & Tarawneh, R. (2021). Clinical efficacy, drug safety, and surrogate endpoints: has aducanumab met all of its expectations?. *Neurology*, 97(11), 517-518. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012453>
30. Jia-Jie, M., Jin-yu, L., Zheng, Y., Zhou, L., & Jin-Shan, F. (2017). Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of clinical and translational neurology*, 4(12), 931-942. <https://doi.org/10.1002/acn3.469>
31. Karelina, T., Lerner, S., Stepanov, A., Meerson, M., & Demin, O. (2021). Monoclonal antibody therapy efficacy can be boosted by combinations with other treatments: Predictions using an integrated Alzheimer's Disease Platform. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 10(6), 543-550. <https://doi.org/10.1002/psp4.12628>
32. Kaur, A., Nigam, K., Srivastava, S., Tyagi, A., & Dang, S. (2020). Memantine nanoemulsion: A new approach to treat Alzheimer's disease. *Journal of Microencapsulation*, 37(5), 355-365. <https://doi.org/10.1080/02652048.2020.1756971>
33. Leinenga, G., Koh, W. K., & Götz, J. (2021). A comparative study of the effects of Aducanumab and scanning ultrasound on amyloid plaques and behavior in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. *Alzheimer's research & therapy*, 13(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00809-4>
34. LeWitt, P. A., Kymes, S., & Hauser, R. A. (2020). Parkinson disease and orthostatic hypotension in the elderly: recognition and management of risk factors for falls. *Aging and disease*, 11(3), 679. <https://doi.org/10.14336/2FAD.2019.0805>
35. Li, Q., Li, X., Tian, W., Chen, Y. U. F. E. I., Wang, X., & Wang, X. (2022). Zuogui Pill on Heat Shock Protein 70 and Ultrastructure of Brain Neurons in Senile Dementia Model Rats.

- Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 84(1), 121-129. DOI: 10.36468/pharmaceutical-sciences.903
36. Lin, P. J., & Neumann, P. J. (2021). Valuing Alzheimer Disease Therapies—Considering Costs and Benefits Beyond the Patient. *JAMA Network Open*, 4(10), e2131913-e2131913. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.31913
37. López-Camacho, P. Y., Guzmán-Hernández, R. N. H., González, V. H. H., Muñoz, J. E. D., García-Sierra, F., & Basurto-Islas, G. (2018). Investigación y terapias en la enfermedad de Alzheimer basadas en beta amiloide y tau. *Archivos de Neurociencias*, 22(2), 72-88. <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2017/ane172g.pdf>
38. López-Zamora, M., Cánovas-Cano, M., & Aranda, L. (2019). Evaluación de una intervención logopédica en pacientes con la enfermedad de Alzheimer en tratamiento colinérgico: Un estudio piloto. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 24(1), 39-48. DOI: 10.5944/rppc.22937
39. Mendoza, M. M., de Arellano, M. M. R., Delgado-Silveira, E., & Cruz-Jentoft, A. J. (2022). Polifarmacia. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(62), 3671-3681. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.08.012>
40. Menendez-Gonzalez, M., Padilla-Zambrano, H. S., Alvarez, G., Capetillo-Zarate, E., Tomas-Zapico, C., & Costa, A. (2018). Targeting beta-amyloid at the CSF: a new therapeutic strategy in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 100. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00100>
41. Miculas, D. C., Negru, P. A., Bungau, S. G., Behl, T., & Tit, D. M. (2023). Pharmacotherapy Evolution in Alzheimer's Disease: Current Framework and Relevant Directions. *Cells*, 12(1), 131. <https://doi.org/10.3390/cells12010131>
42. Muñoz Lasa, S., Máximo Bocanegra, N., Valero Alcaide, R., Atín Arratibel, M., Varela Donoso, E., & Ferriero, G. (2015). Intervenciones asistidas por animales en neurorrehabilitación: una revisión de la literatura más reciente. *Neurología*, 30(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.01.012>

43. Orueta Sánchez, R. (2019). Los medicamentos para la enfermedad de Alzheimer a debate. El papel del médico de familia. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 12(3), 113-114. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2019000300113&script=sci_arttext&tlng=pt
44. Pardridge, W. M. (2020). Treatment of Alzheimer's disease and blood-brain barrier drug delivery. *Pharmaceuticals*, 13(11), 394. <http://dx.doi.org/10.3390/ph13110394>
45. Real Pérez, M., Robles Rodríguez, C., & Ponce González, J. G. (2017). Revisión narrativa y desarrollo de un programa de intervención para la disminución de los efectos del Alzheimer a través de la práctica del Surf en Personas Mayores. *Retos: nuevas tendencias en educación física, deporte y recreación*, (32), 106-110. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6352284.pdf>
46. Rema, J. P., & do Couto, F. S. (2022). Aducanumab na Doença de Alzheimer: Percurso e Perspetiva. *Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental*, 8(1), 21-23. <https://doi.org/10.51338/rppsm.238>
47. Rodríguez-Espinosa, N., González-Colaço Harmand, M., Miranda Saavedra, F., Galván González, M. Á., Plasencia Núñez, M., Aldea-Perona, A., & Boada, C. (2021). Prescripción de inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina en Canarias: comparación con la población española. <https://repositori.upf.edu/bitstream/handle/10230/53691/rodriguez-res-pres.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
48. Rojas-Velázquez, J. M., Giralt-Herrera, A., Leiva-Enríquez, J., & Leiva-Enríquez, J. (2021). Rol de nuevos fármacos antidiabéticos en prevención cardiovascular e insuficiencia cardiaca. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33(6), 314-322. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.013>
49. Salloway, S., Chalkias, S., Barkhof, F., Burkett, P., Barakos, J., Purcell, D., ... & Smirnakis, K. (2022). Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 79(1), 13-21. <https://doi.org/10.1001%2Fjamaneurol.2021.4161>

50. Salloway, S., Chalkias, S., Barkhof, F., Burkett, P., Barakos, J., Purcell, D., ... & Smirnakis, K. (2022). Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 79(1), 13-21. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2786606>
51. Sánchez-Montoya, E., Andresen, M., Corrales, R., Gallardo, J., Noriega, V., & Weinstein-Oppenheim, C. R. (2021). El caso de aducanumab; Más esperanza que ciencia? Aducanumab's case. More hope than Science?. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 46(3), 7-8. DOI: 10.11565/arsmed.v46i3.1826
52. Sant'Ana, N. J., Garcia Filho, P. H., Mendonça, R. R., & Kamada, M. (2018). Terapia antiamilóide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 16(2), 127-131. <https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/download/347/315>
53. Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 595-608. DOI: 10.15252/emmm.201606210
54. Serino, S. (2019). Utilización y viabilidad de los entrenamientos de realidad virtual en la enfermedad de alzheimer: una revisión narrativa. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, 28(3), 314-324. DOI: 10.24205/03276716.2019.1150
55. Sharma, B., Satija, G., Madan, A., Garg, M., Alam, M. M., Shaquiquzzaman, M., ... & Khan, M. A. (2022). Role of NLRP3 Inflammasome and Its Inhibitors as Emerging Therapeutic Drug Candidate for Alzheimer's Disease: A Review of Mechanism of Activation, Regulation, and Inhibition. *Inflammation*, 1-32. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01730-0>
56. Sinha, P., & Barocas, J. A. (2022). Cost-effectiveness of aducanumab to prevent Alzheimer's disease progression at current list price. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 8(1), e12256. <https://doi.org/10.1002/trc2.12256>

57. Souza, V., de Lira Uchoa, D. P., & de Queiroz, A. P. (2022). Aducanumab e a promessa para o futuro do tratamento do alzheimer: uma revisão sistemática. *Revista Contemporânea*, 2(3), 658-676. DOI: 10.56083/RCV2N3-031
58. Synnott, P. G., Whittington, M. D., Lin, G. A., Rind, D. M., & Pearson, S. D. (2021). The effectiveness and value of aducanumab for Alzheimer's disease: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's California Technology Assessment Forum. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 27(11), 1613-1617. <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.27.11.1613?download=true>
59. Tejada, J. J. G., Pérez, C. H., & Tamayo, A. E. I. (2020). Tratamientos paliativos en la enfermedad de Alzheimer. 16 de Abril, 59(275), 1-6. <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2020/abr20275h.pdf>
60. Torrealba Acosta, G., Delgado, K. R., & Nassar, J. S. (2021). Enfermedad de Alzheimer e Inmunoterapia: revisión de tres anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra el A β amiloide (bapineuzumab, solaneuzumab y aducanumab). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 85(627), 2-7. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2019/rmc19627b.pdf>
61. Torrisi, S. A., Laudani, S., Contarini, G., De Luca, A., Geraci, F., Managò, F., ... & Leggio, G. M. (2020). Dopamine, cognitive impairments and second-generation antipsychotics: From mechanistic advances to more personalized treatments. *Pharmaceuticals*, 13(11), 365. <https://doi.org/10.3390/ph13110365>
62. Torso, M., Hardingham, I., Schwarz, A. J., & Chance, S. A. (2021). In vivo detection of changes related to cortical columnar organization across the AD continuum. *Alzheimer's & Dementia*, 17, e054449. <https://doi.org/10.1002/alz.054449>
63. Tousi, B., & Sabbagh, M. N. (2021). A Time of Transition of Alzheimer's Disease in the Advent of Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies. *Neurology and Therapy*, 10(2), 409-413. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00286-9>

64. Uribe, E. A. A. (2019). Actividad Física: relevancia en la intervención Fonoaudiológica. *Revista de Investigación e Innovación en Ciencias de la Salud*, 1(2), 38-51. <http://revistas.fumc.edu.co:8080/ojs/index.php/RCCMC>
65. Vaz, M., Silva, V., Monteiro, C., & Silvestre, S. (2022). Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. *Clinical Interventions in Aging*, 17, 797. <https://doi.org/10.2147%2FCIA.S325026>
66. Zhou, X., Wang, L., Xiao, W., Su, Z., Zheng, C., Zhang, Z., ... & Hoi, M. P. M. (2019). Memantine improves cognitive function and alters hippocampal and cortical proteome in triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Experimental neurobiology*, 28(3), 390. <https://doi.org/10.5607%2Fen.2019.28.3.390>
67. Zissimopoulos, J., Jacobson, M., Chen, Y., & Borson, S. (2022). Knowledge and Attitudes Concerning Aducanumab Among Older Americans After FDA Approval for Treatment of Alzheimer Disease. *JAMA network open*, 5(2), e2148355-e2148355. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.48355
68. Zúñiga Santamaría, T., Yescas Gómez, P. Y., Fricke Galindo, I. F., González, M. G., Ortega Vázquez, A. O., & López, M. L. (2022). Estudios farmacogenéticos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 37(4), 287-303. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.025>

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).