

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

Título de la investigación:

Actualización farmacodinámica, clínica y de seguridad de anticuerpos monoclonales anti-amiloide para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en países desarrollados, con pertinencia para una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica.

Nombre de la estudiante:

Alison Marcela Cambroneró Canales

Tutora:

Nidia María Carmona Castro

Sede Central

Julio de 2026

I. Resumen

El presente trabajo de investigación aborda la actualización farmacodinámica, clínica y de seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, con pertinencia para orientar una posible actualización farmacoterapéutica en Costa Rica. Esta enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por el deterioro progresivo de la memoria, la funcionalidad y la autonomía del paciente, por lo que representa un reto clínico, familiar y sanitario. A partir del desarrollo reciente de terapias dirigidas contra beta-amiloide, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es la evidencia publicada sobre farmacodinamia, eficacia clínica y perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su pertinencia para orientar una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica?

El objetivo general de esta investigación fue analizar la evidencia disponible sobre farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, con pertinencia para una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica.

La metodología correspondió a una revisión bibliográfica con enfoque descriptivo. Para la obtención y organización de la información se seleccionaron artículos científicos relacionados con farmacodinamia, eficacia clínica, seguridad, eventos adversos y limitaciones de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en enfermedad de Alzheimer. Los documentos incluidos tuvieron como criterio temporal principal no superar los diez años de antigüedad, según la pertinencia de cada objetivo de investigación. Asimismo, los artículos fueron clasificados según los niveles de evidencia de Sackett, con el fin de sistematizar la calidad metodológica de las fuentes incluidas y fortalecer el análisis de los resultados.

Los resultados evidencian que lecanemab y donanemab presentan la evidencia clínica más consistente entre los anticuerpos anti-amiloide recientes, al asociarse con reducción de carga amiloide y menor deterioro cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana. En contraste, aducanumab mostró actividad sobre biomarcadores, pero con resultados clínicos discordantes entre ensayos, mientras que

gantenerumab y solanezumab evidenciaron que la intervención sobre beta-amiloide no siempre se traduce en un beneficio clínico significativo. En cuanto a seguridad, los eventos adversos más relevantes fueron ARIA-E, ARIA-H, microhemorragias, siderosis superficial, reacciones relacionadas con la infusión y eventos hemorrágicos poco frecuentes, con mayor riesgo en portadores de APOE ε4.

Finalmente, el análisis permite concluir que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide representan un avance relevante en la farmacoterapia de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, su posible incorporación en Costa Rica requiere más que la disponibilidad del medicamento. Su uso debería acompañarse de diagnóstico biológico, selección estricta de pacientes, monitoreo por resonancia magnética, farmacovigilancia activa, educación al paciente y cuidador, así como análisis de factibilidad, acceso y equidad. En este contexto, lecanemab y donanemab podrían considerarse terapias de interés para una futura actualización farmacoterapéutica, siempre que existan condiciones clínicas, diagnósticas, radiológicas, institucionales y de seguimiento que garanticen un uso seguro, racional y equitativo.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, anticuerpos monoclonales, beta-amiloide, lecanemab, donanemab, farmacoterapia.

II. Agradecimiento

En primer lugar, agradezco a Dios por haberme dado la fortaleza, la paciencia y la esperanza necesaria para llegar hasta este momento. Durante este camino enfrenté situaciones difíciles que me obligaron a pausar este sueño, y en muchos momentos llegué a pensar que tal vez no podría volver. Sin embargo, hoy puedo reconocer que, aun en medio de la incertidumbre, Dios me sostuvo, me permitió retomar este sueño y me dio la oportunidad de culminar una etapa que significa mucho para mí.

A mi mamá, Maribel Canales Hurtado, le agradezco profundamente por haber sido una parte fundamental en el inicio de este camino. Gracias por ayudarme hacer mejor persona, impulsarme, apoyarme y creer en mí desde el momento en que decidí iniciar mi formación universitaria. Su apoyo marcó el comienzo de esta meta y representa una parte muy importante de este logro. Ese primer impulso fue muy valioso para mí, porque me abrió la puerta a una meta que hoy estoy logrando.

A mi mamita y papito, les agradezco con todo mi corazón por ser una parte fundamental de mi vida. Gracias por cuidarme, criarme y acompañarme con amor, paciencia y dedicación. Ustedes han sido mi refugio, mi guía y uno de los pilares más importantes en mi formación como persona. Gran parte de lo que soy hoy se lo debo a ustedes, a sus enseñanzas, a sus valores y al amor incondicional que siempre me han brindado. Este logro también les pertenece, porque han estado presentes en mi vida de una manera que nunca podré agradecer lo suficiente.

A tía Jeanneth y a tía Sandra, gracias por estar presentes de distintas formas a lo largo de este proceso y de mi vida. Gracias por apoyarme siempre, por darme esos empujones valiosos cuando los necesité y por ser un gran ejemplo de esfuerzo, fortaleza y perseverancia. Sus palabras de aliento, su cariño y su confianza en mí fueron importantes para continuar avanzando, especialmente en los momentos en los que el camino se volvió más difícil. Gracias por creer en mí y por recordarme que no debía rendirme. Hoy también quiero decirles que nunca dejen de luchar por sus propios sueños, porque con fe, esfuerzo y constancia, al final los sueños sí se cumplen. Este logro también lleva parte del amor y del apoyo que me han brindado, y por eso les agradezco profundamente haber formado parte de este camino.

A mi hermana, le agradezco por ser una motivación constante en mi vida. Su presencia me impulsa a querer ser una mejor persona cada día y me recuerda la importancia de seguir creciendo, aprendiendo y esforzándome. Gracias por inspirarme, por hacerme reflexionar y por ser parte de este camino de una manera tan significativa. Tenerla en mi vida es una razón más para continuar avanzando y dar lo mejor de mí.

A José Miguel Méndez, le agradezco profundamente por haber estado a mi lado durante este proceso, especialmente en los momentos más difíciles, cuando dudé de mí misma y sentí que tal vez no podía continuar. Gracias por creer en mí incluso más de lo que yo creía en mis propias capacidades, por recordarme que era capaz y por impulsarme a seguir adelante aun cuando el camino parecía demasiado difícil. Ha escuchado mis sueños, mis metas, mis miedos y mis inseguridades; has visto mis lágrimas, mis alegrías, mis días de cansancio y también cada pequeño logro que me acercó a esta meta. Nadie me ha entendido tanto, ni me ha acompañado de una forma tan constante, paciente y sincera. Su apoyo, amor, comprensión y confianza han sido fundamentales para llegar hasta aquí. Gracias por no dejarme sola y siempre encontrar la manera de ayudarme, motivarme y darme tranquilidad cuando más lo necesitaba. Este logro también lleva una parte de todo lo que me has brindado durante este camino.

A mi Golden retriever, Valkiria, le agradezco por haber sido mi compañía fiel durante tantas horas de estudio, desvelo y trabajo. Su presencia me dio tranquilidad y me hizo sentir acompañada en los momentos de cansancio e incertidumbre. Sus miradas, su ternura y su forma silenciosa de estar conmigo fueron un aliento especial para continuar, recordándome que incluso en los días más difíciles no estaba sola. Su compañía llenó de amor y calma este proceso, y por eso también ocupa un lugar muy especial en este logro.

A mi tutora, Dra. Nidia Carmona Castro, le agradezco profundamente por su dedicación, paciencia, tiempo y acompañamiento durante el desarrollo de este trabajo. Desde la primera clase que recibí con ella, admiré su calidad profesional, su forma de enseñar y el compromiso con el que transmite sus conocimientos. Gracias por orientarme en este proceso, por sus valiosos aportes y por motivarme a seguir creciendo no solo como estudiante, sino también como futura profesional. Su guía ha sido fundamental para fortalecer esta investigación y para recordarme la importancia de ejercer esta profesión con responsabilidad, criterio y vocación.

Finalmente, agradezco a todas las personas que, de una u otra manera, formaron parte de este camino y contribuyeron a que hoy pueda culminar esta etapa académica. Cada gesto de apoyo, cada palabra de ánimo y cada muestra de confianza dejaron una huella significativa en este logro.

III. Dedicatoria

Dedico este trabajo, en primer lugar, a Dios y a la Virgen de los Ángeles, por haber estado presentes en cada paso de este camino, por interceder por mí y por darme la fortaleza necesaria para continuar aun cuando muchas veces sentí que no podía más. En los momentos de incertidumbre, cansancio y miedo, encontré en la fe una razón para seguir adelante, para confiar en que los tiempos de Dios son perfectos y para creer que, aunque el camino fuera difícil, esta meta también era parte de su propósito para mi vida.

De manera muy especial, dedico esta tesis a mi abuelo, quien fue para mí mucho más que un abuelo: fue mi papá, mi guía, mi apoyo y uno de los amores más grandes de mi vida. Él ocupó un lugar inmenso en mi corazón y en mi historia, porque con su amor, sus enseñanzas y su forma de cuidarme ayudó a formar la persona que soy hoy. Aunque actualmente no está físicamente conmigo, su presencia me acompañó durante todo este proceso, porque cada avance, cada sacrificio y cada esfuerzo estuvieron marcados por su recuerdo.

La vida me arrebató la posibilidad de tenerlo a mi lado en esta etapa y de verlo acompañarme en uno de los momentos más importantes. Hubiera soñado con que pudiera verme graduarme, celebrar conmigo este logro y comprender cuánto de este trabajo nació también del amor que le tengo. Sin embargo, aunque una enfermedad se llevó muchas cosas, nunca podrá borrar lo que él significó para mí, ni la huella profunda que dejó en mi corazón.

Esta tesis se la dedico a él porque, desde el inicio, fue una de mis mayores inspiraciones. Cada página de este trabajo fue realizada pensando en su vida, en su memoria y en todo aquello que el Alzheimer representa para quienes lo padecen y para sus familias. Este logro es una forma de honrarlo, de agradecerle por todo lo que me dio y de mantener vivo su amor en una meta que siempre soñé alcanzar.

También dedico este trabajo a mi mamá, con todo mi amor. Quiero que esta tesis sea un recordatorio de que, incluso cuando la vida parece difícil y las cargas se vuelven pesadas, siempre existe una razón para seguir adelante. Mamá, deseo que sepa que nunca debe rendirse, que su vida tiene un valor inmenso y que, así como en algún momento ella

me impulsó a iniciar este camino, hoy yo también quiero ser para ella una razón de esperanza, apoyo y compañía.

Le dedico este logro porque, a pesar de las dificultades, forma parte de mi historia y de mi corazón. Quiero que sepa que siempre voy a estar ahí, que nunca estará sola y que mi amor por ella permanece incluso en medio de los momentos más difíciles. Esta meta alcanzada también lleva un mensaje para ella: siempre es posible volver a levantarse, siempre hay oportunidad de empezar de nuevo y siempre habrá amor para acompañar el camino.

También dedico este trabajo a mi abuela y a mis tías, mujeres importantes en mi vida, que han estado presentes con su amor, apoyo y compañía a lo largo de mi camino. Gracias por formar parte de mi historia, por sus cuidados, por sus palabras de aliento y por cada gesto que me hizo sentir acompañada en los momentos en los que más lo necesitaba. Cada una, desde su forma de ser, ha dejado una huella en mí y ha contribuido a la persona que soy hoy. Esta tesis también lleva una parte de ustedes, porque su cariño y presencia han sido un sostén valioso en mi vida.

Dedico esta tesis a quienes han sido parte esencial de mi vida, a quienes me han amado, cuidado y sostenido de distintas maneras. Este logro no representa solamente el final de una etapa académica, sino también la muestra de que los sueños pueden resistir al tiempo, a las dificultades y al dolor. Hoy culmino este trabajo con gratitud, con amor y con la certeza de que cada persona que llevo en mi corazón también forma parte de esta meta.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen.....	II
II. Agradecimiento.....	IV
III. Dedicatoria.....	VII
IV. Tabla de contenidos.....	IX
V. Lista de tablas.....	XIII
VI. Lista de figuras.....	XIV
VII. Lista de abreviaturas.....	XVI
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Introducción.....	20
1.2 Planteamiento del problema.....	22
1.3 Objetivos.....	25
1.3.1 Objetivo General.....	25
1.3.2 Objetivos Específicos.....	25
1.4 Justificación.....	26
1.5 Antecedentes.....	30
1.5.1 Antecedentes históricos.....	30
1.5.2 Antecedentes internacionales.....	33
1.5.3 Antecedentes Nacionales.....	43
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	46
2.1 Enfermedad de Alzheimer.....	47
2.1.1 Evolución Histórica.....	47
2.1.2 Epidemiología de la enfermedad.....	48
2.1.3 Etiología y Factores de riesgo.....	51
2.1.4 Manifestaciones clínicas.....	52
2.1.5 Etapas de la enfermedad.....	54
2.1.5.1 Alzheimer en etapa leve (temprana).....	55
2.1.5.2 Alzheimer en etapa moderada.....	55
2.1.5.3 Alzheimer en etapa avanzada.....	56
2.1.6 Diagnóstico de la enfermedad.....	56
2.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer.....	57
2.2.1 Proteína precursora amiloide (APP).....	58
2.2.2 Formación y agregación de beta-amiloide (Aβ).....	60
2.2.3 Hipótesis de la cascada amiloide.....	63
2.2.4 Proteína Tau.....	64
2.2.5 Inflamación cerebral y respuesta del Sistema Inmune.....	65

2.2.6 Influencia de factores genéticos	66
2.3 Tratamiento farmacológico	68
2.3.1 Inhibidores de la acetilcolinesterasa	68
2.3.2 Antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)	71
2.3.3 Terapia combinada	72
2.3.4 Limitaciones farmacológicas del tratamiento actual	73
2.3.5 Terapias modificadores de la enfermedad de Alzheimer	73
2.4 Anticuerpos monoclonales anti-amiloide	74
2.4.1 Fundamentos farmacodinámicos de los Anticuerpos monoclonales anti-amiloide	75
2.4.2 Primera generación	76
2.4.3 Segunda generación	77
2.5 Evidencias clínicas	80
2.5.1 Variables de la evaluación clínica	81
2.5.2 Ensayos clínicos fase III	82
2.5.3 Resultados de eficacia	86
2.5.4 Limitaciones y controversias	89
2.6 Seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide	90
2.6.1 Alteraciones relacionadas con amiloide: ARIA-E y ARIA-H	91
2.6.2 Otros eventos adversos asociados al tratamiento	93
2.6.3 Factores de riesgos para ARIA	93
2.6.4 Monitoreo y seguimiento	95
2.7 Aspectos regulatorios en países desarrollados	96
2.7.1 Aprobación y criterios regulatorios	97
2.7.2 Requisitos para su utilización	99
2.8 Pertinencia para una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica	101
2.8.1 Capacidad diagnóstica actual para la enfermedad de Alzheimer	101
2.8.2 Infraestructura disponible para el monitoreo terapéutico	102
2.8.3 Marco regulatorio para el uso de anticuerpos monoclonales anti-amiloide en Costa Rica	104
2.8.4 Implicaciones económicas y sostenibilidad sanitaria	105
2.8.5 Intervención farmacéutica en la selección, dispensación y seguimiento de anticuerpos monoclonales anti-amiloide	106
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	109
3.1 Tipo de investigación	110
3.3 Fuentes de información	111
3.4 Criterios de búsqueda	112
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	114

3.6 Proceso de selección de la información	115
3.7 Clasificación según niveles de evidencia	117
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	119
4.1 Describir los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, según su mecanismo de acción y fundamentos farmacodinámicos reportados.....	120
4.1.1 Lecanemab: acción sobre protofibrillas solubles de A β	123
4.1.2 Donanemab: acción sobre A β piroglutamato en placas amiloides	124
4.1.3 Aducanumab: acción sobre formas agregadas de A β	126
4.1.4 Gantenerumab: acción sobre A β agregado	127
4.1.5 Solanezumab: acción sobre A β soluble	128
4.2 Sintetizar la evidencia clínica y de seguridad reportada para los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en enfermedad de Alzheimer, considerando eficacia, eventos adversos y limitaciones señaladas en la literatura.	130
4.2.1 Eficacia clínica y biomarcadores de los anticuerpos anti-amiloide.....	131
4.2.1.1 Lecanemab: Clarity AD	134
4.2.1.2 Donanemab: TRAILBLAZER-ALZ 2	135
4.2.1.3 Aducanumab: EMERGE y ENGAGE	136
4.2.1.4 Gantenerumab: GRADUATE I y GRADUATE II	136
4.2.1.5 Solanezumab: evidencia clínica.....	137
4.2.2 Seguridad y eventos adversos relevantes	140
4.2.2.1 Lecanemab: seguridad y eventos adversos	141
4.2.2.2 Donanemab: seguridad y eventos adversos	143
4.2.2.3 Aducanumab: seguridad y eventos adversos	145
4.2.2.4 Gantenerumab: seguridad y eventos adversos	146
4.2.2.5 Solanezumab: seguridad y eventos adversos	146
4.2.3 Limitaciones de la evidencia clínica	148
4.2.4 Comparación con tratamientos convencionales	157
4.3 Integrar la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad revisada sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide en una síntesis que permita formular consideraciones para la práctica farmacoterapéutica en Costa Rica.	161
4.3.1 Significado terapéutico de los anticuerpos anti-amiloide para una actualización farmacoterapéutica	163
4.3.2 Selección estricta del paciente candidato	164
4.3.3 Requisitos diagnósticos y de monitoreo	167
4.3.4 Seguridad, farmacovigilancia y manejo del riesgo	168
4.3.5 Factibilidad de implementación en Costa Rica	170
4.3.6 Consideraciones éticas y de acceso	172

4.3.7 Respuesta clínica integrada para la práctica farmacoterapéutica en Costa Rica	176
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	181
5.1 Conclusiones	182
5.2 Recomendaciones	184
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	187
CAPÍTULO VII- ANEXOS	204

V. Lista de tablas

Tabla 1. Manifestaciones cognitivas, funcionales y conductuales de la enfermedad de Alzheimer según el dominio clínico afectado.....	53
Tabla 2. Comparación de ensayos clínicos fase III de anticuerpos monoclonales anti-amiloide en enfermedad de Alzheimer según diseño, desenlace primario, resultado clínico y estado regulatorio.....	83
Tabla 3. Criterios de búsqueda.....	113
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión.....	114
Tabla 5. Clasificación de la información según los niveles de evidencia.....	118
Tabla 6. Mecanismo de acción y fundamento farmacodinámico de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide analizados.....	122
Tabla 7. Resultados comparativos de eficacia clínica y reducción de carga amiloide en ensayos clínicos de anticuerpos anti-amiloide.....	132
Tabla 8. Comparación de dosis, vía de administración, eficacia, seguridad y limitaciones de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide evaluados.....	147
Tabla 9. Criterios de inclusión, exclusión y monitoreo en estudios de terapias anti-amiloide.....	150

VI. Lista de figuras

Figura 1. Defunciones y tasas de mortalidad por enfermedad de Alzheimer y otras demencias en Costa Rica durante el período 2000-2022.....	49
Figura 2. Número y porcentaje de defunciones según tipo diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y otras demencias en Costa Rica durante el período 2000-2022.....	50
Figura 3. Factores de riesgo modificables y no modificables asociados con la etiología multifactorial de la enfermedad de Alzheimer.....	51
Figura 4. Procesamiento proteolítico de la proteína precursora amiloide (APP) en las vías amiloidogénica y no amiloidogénica.....	60
Figura 5. Progresión anatómica de la deposición de beta-amiloide en etapas preclínicas y clínicas de la enfermedad de Alzheimer.....	62
Figura 6. Mecanismo de acción de los inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre la neurotransmisión colinérgica en la enfermedad de Alzheimer.....	70
Figura 7. Mecanismo de acción de la memantina sobre la vía glutamatérgica y el receptor N-metil-D-aspartato en la enfermedad de Alzheimer.....	72
Figura 8. Interacción entre anticuerpos monoclonales anti-amiloide, placas amiloides y microglía para la depuración de beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer	78
Figura 9. Manifestaciones radiológicas de ARIA-H y ARIA-E asociadas al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-amiloide	92
Figura 10. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda.....	116
Figura 11. Reducción de amiloide cerebral y participantes con depuración completa tras tratamiento anti-amiloide.....	139

Figura 12. Probabilidad de aparición de ARIA-E durante el tratamiento con lecanemab según grupo de tratamiento y genotipo APOE $\epsilon 4$142

Figura 13. Eventos adversos generales y anomalías de imagen relacionadas con amiloide por grupo de tratamiento en el ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2.....144

VII. Lista de abreviaturas

A β : péptido beta-amiloide.

A β 40: péptido beta-amiloide 40.

A β 42: péptido beta-amiloide 42.

ACh: acetilcolina.

AChE: acetilcolinesterasa.

AChEIs: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

ADCOMS: puntuación compuesta de la enfermedad de Alzheimer.

ADCS-MCI-ADL: escala de actividades de la vida diaria adaptada para deterioro cognitivo leve.

ADAS-Cog: subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer.

ADAS-Cog14: versión de 14 ítems de la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer.

AIT: accidente isquémico transitorio.

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil.

APOE: apolipoproteína E.

APOE ϵ 4: alelo ϵ 4 de la apolipoproteína E.

APP: proteína precursora amiloide.

ARIA: anomalías imagenológicas relacionadas con amiloide.

ARIA-E: anomalías imagenológicas relacionadas con amiloide con edema o efusión.

ARIA-H: anomalías imagenológicas relacionadas con amiloide con hemosiderina.

ASCADA: Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias Asociadas.

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social.

CD14: clúster de diferenciación 14.

CD36-CD47: clústeres de diferenciación 36 y 47.

CDR-SB: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes.

EA: enfermedad de Alzheimer.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

GABA: ácido gamma-aminobutírico.

GDS: Escala de Deterioro Global.

Ig: inmunoglobulina

IgG1: inmunoglobulina G subclase 1.

iADRS: Escala Integrada de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer.

IMC: índice de masa corporal.

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

mAbs: anticuerpos monoclonales.

MCI: deterioro cognitivo leve.

MDPI: *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*.

MHIS: Escala Isquémica de Hachinski modificada.

MHRA: Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido.

MMSE: *Mini-Mental State Examination*.

MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*.

NICE: Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

Noti-FACEDRA: sistema de notificación en línea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PACC: Compuesto Cognitivo para Alzheimer Preclínico.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PSEN1: presenilina 1.

PSEN2: presenilina 2.

p-tau181: tau fosforilada en treonina 181.

PubMed: base de datos biomédica de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

RM: resonancia magnética.

RTCR: Reglamento Técnico de Costa Rica.

SNC: sistema nervioso central.

SWI: imagen ponderada por susceptibilidad.

T2-FLAIR: secuencia T2 con recuperación de inversión atenuada por líquido.

T2 GRE: secuencia eco de gradiente ponderada en T2*.

tau: proteína tau.

TLR4-TLR6: receptores tipo Toll 4 y 6.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

TREM2: receptor desencadenante expresado en células mieloides 2.

TREM2-R47H: variante R47H del receptor desencadenante expresado en células mieloides 2.

TSH: hormona estimulante de la tiroides.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por ser un trastorno neurodegenerativo crónico, progresivo y multifactorial, reconocido como la causa más común de demencia. Su patología puede estar presente durante un periodo prolongado antes de que aparezcan manifestaciones clínicas evidentes, lo que permite comprender que la demencia constituye una etapa avanzada del proceso neurodegenerativo. Desde el punto de vista neuropatológico, la EA se define por la presencia de placas extracelulares de péptidos β -amiloide ($A\beta$), acumulaciones anormales de proteína tau hiperfosforilada en el interior de las neuronas, pérdida sináptica y deterioro neuronal progresivo^{1,2}.

Entre los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de la EA se encuentra la edad, debido a que su diagnóstico aumenta de forma significativa en personas mayores de 65 años. No obstante, esta asociación no debe interpretarse como una definición estricta, ya que los procesos patológicos pueden iniciar muchos años antes del diagnóstico clínico. Además, el Alzheimer no debe considerarse exclusivamente una enfermedad de la vejez, puesto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que una proporción de los casos de demencia corresponde a formas de inicio temprano, antes de los 65 años^{2,3}.

La EA presenta un curso clínico progresivo, en el cual los síntomas cognitivos, funcionales y conductuales empeoran gradualmente con el tiempo. En etapas iniciales, suele predominar la pérdida leve de memoria, mientras que en fases avanzadas pueden comprometerse la comunicación, la autonomía y la capacidad de responder adecuadamente al entorno. Tras la aparición de los síntomas clínicos, la expectativa de vida es variable y depende de factores como la edad, las comorbilidades, el estado general de salud y el manejo terapéutico recibido^{3,4}.

En los últimos años, esta enfermedad se ha convertido en un reto importante para los sistemas de salud debido a su creciente impacto clínico, social y económico. Su progresión incrementa la dependencia del paciente y la necesidad de cuidados continuos, lo que genera repercusiones emocionales, físicas y económicas para la familia, los cuidadores y los servicios de atención. Por ello, su abordaje no se limita al control clínico, sino que también exige considerar la carga social asociada a la enfermedad⁵.

La complejidad fisiopatológica de la EA ha dificultado el desarrollo de tratamientos farmacológicos con eficacia amplia y sostenida, ya que la enfermedad no responde a un único mecanismo patológico. Las opciones terapéuticas tradicionales, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEIs) y la memantina, han mostrado beneficios principalmente sintomáticos, con efecto limitado sobre la evolución natural de la enfermedad. Aunque forman parte del manejo actual, su beneficio clínico continúa siendo modesto⁵.

Ante estas limitaciones, han surgido nuevas terapias dirigidas contra la vía amiloide, en particular los anticuerpos monoclonales (mAbs) anti-amiloide. Estas terapias representan una alternativa farmacológica relevante, al estar orientadas a reducir la carga cerebral de β -amiloide y actuar sobre mecanismos fisiopatológicos específicos. Sin embargo, la evidencia disponible indica que su eficacia clínica es moderada y que su uso se asocia con eventos adversos relevantes, entre ellos las anomalías radiológicas relacionadas con amiloide (ARIA)⁶.

Asimismo, persisten incertidumbres sobre la magnitud real del beneficio clínico de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, la selección adecuada de pacientes, los requerimientos de monitoreo y su comportamiento en la práctica clínica real. Por esta razón, el presente estudio busca revisar de forma crítica la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad disponible sobre estos medicamentos, con el fin de integrar información útil para valorar su pertinencia en una posible actualización farmacoterapéutica en Costa Rica, desde la práctica farmacéutica clínica y la toma de decisiones sustentada en evidencia⁶.

1.2 Planteamiento del problema

La EA constituye un problema de salud pública de impacto creciente, considerando que la demencia afecta a millones de personas en el mundo y constituye una de las principales causas de discapacidad y dependencia en personas mayores. La OMS reporta que, en 2021, 57 millones de personas vivían con demencia a nivel mundial y que cada año se presentan casi 10 millones de casos nuevos. Asimismo, señala que esta enfermedad representa entre el 60 % y el 70 % de los casos de demencia, lo que la posiciona como su forma más frecuente. A ello se suma el impacto físico, psicológico, social y económico que la demencia genera, no solo en quienes la padecen, sino también en sus cuidadores, familias y sistemas de atención³.

En los últimos años, los anticuerpos monoclonales anti-amiloide han surgido como nuevas alternativas terapéuticas para la EA, al representar una de las primeras terapias orientadas a modificar el curso de la enfermedad en etapas tempranas. Según Alkhalifa et al⁷, antes del 2021 los medicamentos aprobados para esta patología eran únicamente sintomáticos, como los AChEIs y la memantina, los cuales mostraron resultados limitados en síntomas cognitivos o conductuales, pero no modificaban el curso de la enfermedad. Por lo contrario, los anticuerpos monoclonales anti-amiloide fueron desarrollados para dirigirse a la biología de la enfermedad, específicamente a la patología amiloide, lo que representó un cambio en el abordaje terapéutico del Alzheimer.

Los estudios resaltan que la utilización adecuada de estos anticuerpos requiere confirmación de biomarcadores de amiloide, clasificación del riesgo genético y valoración cuidadosa del balance beneficio-riesgo, lo que evidencia la necesidad de analizar críticamente la evidencia disponible sobre farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad antes de considerar su aplicación en la práctica terapéutica. Aunque estas terapias han mostrado reducción de la carga amiloide y desaceleración modesta del deterioro clínico en etapas tempranas de la EA, la evidencia disponible también señala diferencias entre agentes en cuanto a eficacia, seguridad y resultados regulatorios⁷.

En América Latina y el Caribe, la demencia representa un desafío sanitario creciente, no solo por el aumento proyectado de personas afectadas, sino también por las limitaciones de la evidencia epidemiológica disponible en la región. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), reporta que en 2019 había alrededor de 4,5 millones de personas con demencia en América Latina y el Caribe, con una proyección de 13,7 millones para 2050, en un escenario impulsado principalmente por el envejecimiento poblacional. Asimismo, señala que gran parte de los países de la región no cuentan con estimaciones fiables de prevalencia, incidencia y mortalidad, y que los estudios disponibles presentan importante heterogeneidad metodológica y escasa representatividad regional, lo que refuerza la necesidad de fortalecer la generación y el análisis de evidencia⁸.

La respuesta institucional frente a la demencia en América Latina ha sido limitada. Según la OPS, para el año 2021 solo México, Cuba, Costa Rica y Chile habían desarrollado un plan nacional sobre demencia, lo que correspondía a apenas el 12,5% de los países latinoamericanos y se situaba muy por debajo de la meta del 75% propuesta por la OMS para 2025. Este dato permite situar a Costa Rica dentro de un grupo reducido de países que han reconocido formalmente la necesidad de una respuesta nacional ante la demencia, lo que refuerza la relevancia de examinar este problema en el ámbito nacional⁸.

La existencia del *Plan Nacional para la Enfermedad de Alzheimer y Demencias Relacionadas 2014–2024* evidencia que Costa Rica ha reconocido formalmente la necesidad de una respuesta nacional ante la EA. El documento plantea que el país experimenta una transformación demográfica y epidemiológica en la que las enfermedades neurocognitivas adquieren una relevancia creciente, y señala que sus repercusiones no se limitan a la persona afectada, sino que también impactan a sus familias, cuidadores, sistema social y sanitario. En este contexto, la revisión crítica de la evidencia sobre nuevas alternativas terapéuticas, como los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, adquiere pertinencia para valorar su posible aporte dentro de una actualización farmacoterapéutica orientada al ámbito costarricense⁹.

En Costa Rica, la evidencia clínica disponible refleja la relevancia de la EA dentro de los trastornos neurocognitivos atendidos en el país. Un estudio realizado en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología reportó la evaluación de 1659 casos, de los cuales el 65,8 % cumplió criterios de demencia. Dentro de este grupo, la EA correspondió al 42,9 % de los diagnósticos, lo que la ubicó como la principal causa de demencia. El mismo estudio señaló una edad media de 79,6 años y un predominio del sexo femenino, correspondiente al 66,2 % de los casos. Además, documentó un tiempo promedio de 3,18 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico clínico, lo que sugiere la persistencia de retos en la detección y abordaje oportuno de estos pacientes¹⁰.

En conjunto, estos hallazgos evidencian que la EA representa una proporción importante de los casos de demencia valorados en atención especializada en Costa Rica y respaldan la pertinencia de analizar críticamente las alternativas terapéuticas emergentes en relación con la práctica farmacoterapéutica nacional.

La falta de tratamientos farmacológicos capaces de modificar de manera efectiva la progresión de la enfermedad resalta la necesidad de analizar críticamente las estrategias terapéuticas disponibles y los avances recientes en el tratamiento de la EA. Ante esta situación, surge la siguiente interrogante: ¿Cuál es la evidencia publicada sobre farmacodinamia, eficacia clínica y perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su pertinencia para orientar una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar la evidencia disponible sobre farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, con pertinencia para una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica.

1.3.2 Objetivos Específicos

1.3.2.1 Describir los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, según su mecanismo de acción y fundamentos farmacodinámicos reportados.

1.3.2.2 Sintetizar la evidencia clínica y de seguridad reportada para los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en enfermedad de Alzheimer, considerando eficacia, eventos adversos y limitaciones señaladas en la literatura.

1.3.2.3 Integrar la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad revisada sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide en una síntesis que permita formular consideraciones para la práctica farmacoterapéutica en Costa Rica.

1.4 Justificación

La demencia constituye un problema de salud pública de creciente importancia a nivel mundial, dentro del cual la EA representa la causa más frecuente. En este contexto, el estudio de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide adquiere especial pertinencia, debido a que estas terapias han introducido un cambio en el abordaje terapéutico reciente y requieren una valoración rigurosa de su farmacodinamia, eficacia clínica y perfil de seguridad antes de considerar su incorporación en la práctica farmacoterapéutica¹¹.

Sanabria, et al.¹², señalan que el tratamiento aprobado para el manejo de Alzheimer se limita principalmente a disminuir síntomas específicos y a mejorar de forma limitada la calidad de vida de los pacientes, lo que ha convertido la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas en una necesidad de gran relevancia. Desde esta perspectiva, el estudio de terapias innovadoras orientadas a mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad adquiere valor académico y clínico, particularmente cuando su incorporación requiere una evaluación de sus alcances, limitaciones y fundamentos terapéuticos.

A partir de ello, la realización de este estudio nace por la necesidad de integrar y analizar críticamente la evidencia reciente sobre las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales anti-amiloide, utilizados en la EA. En los últimos años, estos fármacos han adquirido relevancia por dirigirse a mecanismos biológicos relacionados con la acumulación de β -amiloide y por haber introducido nuevas perspectivas terapéuticas en etapas tempranas de la enfermedad. No obstante, los estudios publicados muestran que sus resultados no han sido uniformes, ya que, aunque algunos agentes han demostrado reducción de la carga amiloide y desaceleración modesta del deterioro clínico, también se han descrito diferencias importantes en cuanto a eficacia, seguridad y resultados regulatorios⁷.

Sumado a lo anterior, los anticuerpos monoclonales anti-amiloide como aducanumab, lecanemab, donanemab y gantenerumab, han atraído un interés significativo en el desarrollo de tratamientos para el Alzheimer. En ensayos clínicos, los mAbs anti-amiloide han demostrado eficacia en la reducción de la deposición de A β y la

ralentización del deterioro cognitivo en pacientes con EA. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, debido a que los distintos anticuerpos no comparten el mismo comportamiento clínico ni farmacodinámico. Las diferencias en las formas de β -amiloide que reconocen, en sus mecanismos de acción y en sus perfiles de seguridad refuerzan la necesidad de analizarlos, con el fin de comprender mejor sus alcances terapéuticos y sus limitaciones¹³.

Por otra parte, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó los mAbs anti-amiloide, como aducanumab (Aduhelm®), lecanemab (Leqembi®) y donanemab (Kisunla™) basados en marcadores sustitutos de eliminación de placa A β en el cerebro de pacientes con EA. Lecanemab se convirtió recientemente en el primer medicamento modificador de la enfermedad en pasar de la aprobación acelerada a la aprobación tradicional, tras la determinación de la FDA de que ha demostrado beneficios clínicos. Estos hallazgos proporcionan pruebas valiosas que respaldan la hipótesis de la cascada de A β de que la agregación y el mal plegado de A β conduce a múltiples fenotipos patológicos y disfunciones clínicas en la EA¹³.

Aunque los anticuerpos monoclonales han demostrado reducción del depósito de β -amiloide y enlentecimiento del deterioro cognitivo en EA temprana, sus resultados varían según el fármaco, tanto en la magnitud del beneficio clínico como en la reducción de carga amiloide y en la incidencia de eventos adversos. Asimismo, los autores describen que estos anticuerpos no comparten un comportamiento homogéneo desde el punto de vista farmacodinámico, ya que difieren en las especies de β -amiloide que reconocen y en los mecanismos propuestos para su acción. En este sentido, la integración crítica de la farmacodinamia, la eficacia clínica y la seguridad resulta necesaria para valorar con mayor claridad los alcances y limitaciones terapéuticas de estas alternativas¹³.

Más allá de la evidencia disponible sobre esta nueva terapia, su análisis resulta pertinente en el contexto costarricense, donde el envejecimiento poblacional plantea nuevos desafíos para la atención farmacoterapéutica de enfermedades neurodegenerativas como la EA. El Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) señala que, para el año 2050, aproximadamente 25 de cada 100 personas tendrán 65 años o más. Esta

transformación demográfica anticipa una mayor demanda de atención en salud para condiciones asociadas al envejecimiento, entre ellas las enfermedades neurodegenerativas, por lo que resulta relevante disponer de análisis actualizados sobre alternativas terapéuticas para la EA¹⁴.

En Costa Rica, la EA representa una problemática cuya importancia crece en paralelo con el envejecimiento poblacional, pero cuyo abordaje investigativo todavía es limitado. Fornaguera, et al¹⁵. señalan que, tras una revisión sistematizada de la literatura nacional, identificaron únicamente 30 estudios con muestra costarricense relacionados con EA, de los cuales solo una parte correspondía a publicaciones en revistas científicas. A partir de ello, los autores concluyen que la producción científica nacional sigue siendo escasa, a pesar de la relevancia creciente de esta enfermedad para el país.

Asimismo, la evidencia limitada dificulta conocer con mayor claridad la realidad costarricense sobre demencias y EA, lo que refuerza la necesidad de fortalecer la investigación, promover políticas públicas basadas en evidencia y consolidar servicios innovadores. Aunque se reconocen esfuerzos institucionales y de apoyo, como la Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias Asociadas (ASCADA), programas hospitalarios en el Hospital Dr. Raúl Blanco Cervantes, el Hospital San Juan de Dios y el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, así como la labor del Centro de Investigación en Neurociencias, los autores consideran que estos avances aún resultan insuficientes frente a las necesidades del país¹⁵.

En este sentido, el artículo de Okoro¹⁶ aporta un fundamento relevante sobre la participación del farmacéutico clínico en el uso de medicamentos biológicos complejos. Aunque el análisis se enfoca en medicamentos biosimilares, el autor destaca que estos productos requieren conocimientos especializados sobre perfil clínico, efectos terapéuticos y adversos, mecanismos de acción, administración, almacenamiento, dispensación, regulación y consideraciones logísticas. Esta perspectiva resulta relevante, ya que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide también corresponden a medicamentos biológicos de alta complejidad, cuyo uso exige interpretación crítica de la evidencia, educación al paciente y al equipo de salud, seguimiento de seguridad y

promoción del uso racional. Por ello, el profesional farmacéutico puede aportar a la evaluación técnica de estas terapias, especialmente en contextos donde su posible incorporación requiere valorar eficacia, seguridad, acceso, sostenibilidad y farmacovigilancia¹⁶.

Además, este análisis puede contribuir a que el profesional farmacéutico disponga de mayores elementos para el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con la EA, especialmente en aspectos relacionados con la identificación de riesgos, la interpretación de criterios de selección terapéutica y la valoración del balance beneficio-riesgo en escenarios clínicos específicos. De igual forma, el conocimiento actualizado sobre estos anticuerpos monoclonales puede apoyar la toma de decisiones técnicas dentro de los servicios de salud, al ofrecer fundamentos más sólidos para discutir su posible utilidad, sus limitaciones y las condiciones necesarias para su uso racional.

Lo anteriormente planteado destaca que el presente estudio no solo aporta una revisión crítica de terapias innovadoras en la EA, sino que también ofrece elementos de utilidad para el análisis farmacoterapéutico en Costa Rica. Al integrar la evidencia sobre farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, esta investigación puede servir como base para valorar con mayor rigor sus posibilidades y limitaciones, así como para fortalecer el criterio técnico del profesional farmacéutico frente a alternativas terapéuticas emergentes.

De esta manera, la pertinencia nacional de este análisis se vincula también con el rol del profesional farmacéutico, cuya participación resulta clave en la evaluación técnica de medicamentos innovadores, en la interpretación de su evidencia clínica y de seguridad farmacológica. Desde la perspectiva del profesional farmacéutico, este análisis aporta una base crítica para valorar terapias innovadoras como los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, cuya utilización requiere interpretar con rigor sus fundamentos farmacodinámicos, la magnitud de su beneficio clínico y sus limitaciones de seguridad.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Helmuth en el 2003 publicó “Detangling Alzheimer’s Disease” el cual tuvo como objetivo analizar el hallazgo de la EA y la necesidad de traducir los mecanismos biológicos, con el fin de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Este artículo se centra en describir los principales mecanismos fisiopatológicos de la EA y en integrar los factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad, principalmente la formación de placas amiloides para avanzar en tratamientos orientados a modificar el curso de la enfermedad más allá del tratamiento sintomático existente¹⁷.

Este análisis, es una revisión bibliográfica que incluye estudios en modelos animales, investigaciones neuropatológicas y ensayos clínicos. Se describieron los mecanismos moleculares vinculados con la acumulación de β -amiloide y su relación con las secretasas y las proteínas tau. Este estudio concluye que la comprensión de los mecanismos moleculares del Alzheimer es esencial para el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas que modifiquen la progresión de la enfermedad, destacando la necesidad de intervenir en etapas tempranas¹⁷.

Este antecedente aporta un fundamento histórico para la presente investigación, ya que se evidencia los primeros momentos en los que se plantea la transición desde tratamientos sintomáticos hacia terapias dirigidas a los mecanismos patológicos de la EA. Esto sustenta la importancia de evaluar las nuevas terapias farmacológicas y proponer una terapia fundamentada para la farmacoterapia en Costa Rica.

Selkoe¹⁸, en el 2001 en Estados Unidos, publicó un artículo titulado “Alzheimer’s Disease: Genes, Proteins, and Therapy” con el objetivo de revisar los avances en la comprensión genética y molecular de la EA y su implicación en el desarrollo de estrategias terapéuticas.

Esta investigación es una revisión que analiza la relación entre mutación genética y el incremento en la producción de A β , particularmente A β 42, considerado más propenso a agregarse y formar placas. Selkoe discute las primeras estrategias terapéuticas dirigidas a reducir la producción de A β , inhibir su agregación o promover su eliminación, incluyendo inmunoterapia activa y pasiva¹⁸.

Este antecedente aporta a la presente investigación el fundamento biológico sobre el cual se desarrollaron posteriormente los anticuerpos monoclonales anti-amiloide. Permite comprender cómo la evidencia genética y molecular consolidó la hipótesis amiloide como blanco terapéutico y dio origen a las primeras intervenciones dirigidas contra A β , lo cual constituye la base conceptual de las terapias modificadoras de la enfermedad evaluadas actualmente.

Mohajeri, et al.¹⁹ publicó en el 2002, un artículo titulado “Passive Immunization against β -Amyloid Peptide Protects Central Nervous System (CNS) Neurons from Increased Vulnerability Associated with an Alzheimer’s Disease-causing Mutation” con el objetivo de evaluar si la sobreexpresión transgénica de la mutación sueca de la proteína precursora amiloide (SwAPP) incrementan la vulnerabilidad neuronal y si la inmunización pasiva contra A β podría reducir dicho daño.

En este análisis se utilizaron ratones transgénicos que expresaban la mutación SwAPP. Cuando se realizó la inmunización pasiva con un anticuerpo monoclonal específico contra A β (22C4), se redujeron significativamente los niveles cerebrales de A β total y A β 42, así como el número de neuronas degeneradas. Los autores destacan que los animales no presentaban placas amiloides a la edad evaluada, lo que sugiere que la toxicidad asociada a A β puede ocurrir antes de la formación de placa¹⁹.

Este artículo aporta a la presente investigación una evidencia experimental que respalda que la inmunoterapia anti-A β puede ejercer un efecto neuroprotector, incluso antes de la formación de placas amiloides. Estos hallazgos constituyen una base biológica relevante para el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra A β como estrategia terapéutica en la EA.

Fillit en el 2000, publicó un artículo titulado “The Pharmacoeconomics of Alzheimer's Disease” su propósito principal era analizar el impacto económico de la EA dentro de los sistemas de atención en Estados Unidos²⁰.

Este artículo señala que la EA es la causa más común de discapacidad funcional en personas mayores de 75 años y una de las principales causas de muerte, con costos directos e indirectos estimados en aproximadamente 100 mil millones de dólares anuales durante la década de 1990. Asimismo, resalta que, a pesar de su alta prevalencia, la enfermedad se encontraba subdiagnosticada y subcodificada en los sistemas de salud, lo que dificultaba la correcta estimación de su impacto económico²⁰.

Este antecedente se incluye en la presente investigación porque, aunque su enfoque es económico, permite evidenciar la magnitud del problema que representa la EA en términos sanitarios y sociales. Dicho contexto justifica la necesidad de desarrollar y evaluar nuevas terapias, por lo que resulta pertinente analizar la farmacodinamia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, ya que su valor terapéutico depende tanto de su efecto sobre la fisiopatología de la enfermedad como de la aceptabilidad de sus riesgos.

Gelinas, et al.²¹, en Canadá, publicaron en 2004 el artículo titulado “Immunotherapy for Alzheimer's disease”, con el objetivo de analizar los fundamentos biológicos, los resultados preclínicos y los primeros hallazgos clínicos relacionados con la inmunoterapia dirigida contra el A β en la EA.

Este artículo analiza la hipótesis de la cascada amiloide, describiendo que el A β , especialmente la forma A β 42, tiende a agregarse en estructuras oligoméricas y fibrilares asociadas a toxicidad neuronal. Se expone que estudios iniciales en modelos transgénicos demostraron que tanto la inmunización activa como la pasiva contra A β redujeron la carga de placas y mejoraron los déficits cognitivos en ratones²¹.

Este antecedente histórico aporta a la presente investigación el momento en que la inmunoterapia anti-A β pasó del éxito preclínico a la complejidad de la aplicación en

humanos. Permite comprender tanto los fundamentos biológicos como las limitaciones iniciales de seguridad que marcaron el desarrollo posterior de anticuerpos monoclonales anti-amiloide más específicos y con perfiles inmunológicos mejor controlados.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Alzheimer's Association publicó en el 2025 un informe titulado "*Alzheimer's Disease Facts and Figures*", cuyo objetivo fue describir un informe epidemiológico, clínico y socioeconómico de la EA en Estados Unidos, tomando en cuenta datos sobre incidencia, prevalencia, mortalidad, carga en cuidadores y costos asociados a la atención sanitaria²².

Este artículo corresponde a una recopilación y análisis de datos epidemiológicos, registros de salud pública e información clínica disponible sobre el Alzheimer. El reporte señala que aproximadamente 7.2 millones de personas de 65 años o más viven con EA en Estados Unidos en el 2025 y este número proyecta un incremento progresivo asociado al envejecimiento poblacional. Por otro lado, describe el impacto económico, el aumento en los costos directos e indirectos del cuidado y la carga significativa que enfrentan los cuidadores y el sistema de salud²².

Este antecedente aporta a la presente investigación una realidad que enfrenta la EA, permitiendo dimensionar la relevancia sanitaria a nivel internacional. Al evaluar la situación actual y futura del problema, visualiza la necesidad de analizar críticamente las terapias modificadoras de la enfermedad, incluyendo los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, dentro del contexto de un sistema de salud que enfrenta una demanda creciente de estrategias terapéuticas efectivas y seguras.

Jack, et al.²³, publicaron en el 2024 en Estados Unidos un artículo titulado "Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup" con el objetivo de presentar criterios objetivos para diagnóstico, estadificación y avances recientes sobre la actualidad de la EA, esto para brindar un puente entre la investigación y la atención clínica actualizada.

Esta revisión señala que, aunque su enfoque es principalmente la actualización de los criterios diagnósticos y estadificación de la EA, los estudios y aprobaciones recientes de inmunoterapias dirigidas contra la placa beta-amiloide son relevantes para la definición biológica de la enfermedad. Se menciona que esta farmacoterapia puede reducir de manera dependiente del tiempo y la dosis la carga de placa amiloide, puede modificar biomarcadores posteriores como p-tau y tau total, en líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma²³.

Los autores advierten que tras la suspensión del tratamiento se observa una re-accumulación leve de amiloide y progresión clínica comparable a la del grupo placebo. También destacan que la inmunoterapia anti-A β puede asociarse a cambios en volumen cerebral y que la resonancia magnética (RM) desempeña un papel importante en la identificación de ARIA durante el uso clínico de estas terapias. Este antecedente aporta a esta investigación una base que vincula la biología de la EA con los efectos observados tras la inmunoterapia anti-A β , resaltando que un diagnóstico adecuado y estadificación deben utilizarse para asignación terapéutica y pronóstico.

Lim, et al.²⁴ en Corea del sur publicaron en el 2025 el artículo titulado “Sex differences in efficacy/safety of anti-amyloid-beta monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer’s disease” con el objetivo de identificar diferencias por sexo en la farmacocinética, eficacia clínica y seguridad de los fármacos aducanumab, lecanemab y donanemab, y discutir posibles mecanismos que expliquen estas diferencias.

El estudio es una revisión que integra evidencia de ensayos clínicos y modelos farmacocinéticos de la población. se reporta que el sexo fue identificado como una variable importante que puede afectar los parámetros farmacocinéticos de aducanumab y lecanemab, se predijo una mayor exposición de lecanemab en mujeres. Resumen que en análisis de fase 3 los hombres tuvieron más beneficio por aducanumab y lecanemab, mientras que las mujeres presentaron mejor respuesta al donanemab. En seguridad, se indica que la incidencia global de eventos adversos, incluyendo aparición de anomalías de imagen relacionadas con amiloide (ARIA), no evidenció diferencias significativas entre sexos²⁴.

Este antecedente aporta un enfoque de variabilidad clínica relevante, para el uso farmacoterapéutico de anticuerpo monoclonal anti-amiloide, ya que el sexo puede ser un factor que influye en la exposición del fármaco y en la respuesta que se espera. Esto refuerza que una farmacoterapia con estos fármacos debe basarse en evidencia clínica, pero también, es necesario tomar en consideración las variables de cada paciente, que van a ayudar a la selección, seguimiento y evaluación del beneficio- riesgo con esta terapia.

Bobbins et al. en el 2025 con el artículo titulado “Safety and effectiveness of the anti-amyloid monoclonal antibody (mAb) drug lecanemab for early Alzheimer's disease: The pharmacovigilance perspective” analizaron la eficacia y la seguridad de lecanemab en pacientes con EA temprana, desde una perspectiva de farmacovigilancia, tomando en cuenta la evidencia clínica disponible y el contexto regulatorio internacional²⁵.

La investigación muestra resultados de la fase 3 CLARITY-AD y examina las decisiones de agencias regulatorias como la FDA, Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) y Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE). Los resultados resaltan que lecanemab mostró una reducción estadísticamente significativa en la progresión clínica en comparación al placebo, sin embargo, se enfatiza la preocupación por los efectos adversos graves, especialmente ARIA, lo que a riesgos de microhemorragias cerebrales. Los ensayos clínicos presentan limitaciones, como la exclusión de poblaciones diversas y corta duración del seguimiento²⁵.

Este artículo propone una vigilancia post-comercialización mediante el uso de datos del mundo real para monitorear efectos a largo plazo, con este estudio no sólo analizamos la eficacia clínica de los fármacos anticuerpos monoclonales anti-amiloide, también se hace una evaluación clínica del beneficio-riesgo, desafíos regulatorios y la implementación del fármaco en la población con Alzheimer. Para Costa Rica, estos resultados son importantes, ya que una eventual actualización farmacoterapéutica requeriría valorar la capacidad del sistema de salud para garantizar monitoreo adecuado, minimizar riesgos y asegurar una selección apropiada de pacientes.

En el artículo *Role of monomeric amyloid- β in cognitive performance in Alzheimer's disease: Insights from clinical trials with secretase inhibitors and monoclonal antibodies* publicado en el 2022 por Imbimbo, et al.²⁶ se analiza la relación entre los niveles de A β 42 en líquido cefalorraquídeo y el rendimiento cognitivo en la EA, a partir de ensayos clínicos con inhibidores de secretasas y anticuerpos monoclonales anti-amiloide.

En este caso se muestra una revisión que integra resultados de ensayos clínicos en fase 2 y 3, en donde se describe principalmente que los inhibidores de γ -secretasa y β -secretasa redujeron significativamente los niveles de A β 42 en LCR y, en múltiples ensayos, se asociaron con empeoramiento cognitivo, funcional y clínico. En este contexto, en un estudio llamado CLARITY-AD con lecanemab se muestra un aumento de A β 42 en LCR, presentando una mejoría estadísticamente significativa en las medidas primarias y secundarias de eficacia. A partir de esto, los autores plantean la hipótesis de que el beneficio cognitivo podría estar relacionado no solo con la reducción de la carga amiloide cerebral, sino también con la restauración o aumento del A β 42 soluble monomérico²⁶.

Proponen que en la EA podría existir una condición de “pérdida de función” asociada al secuestro del A β monomérico en agregados, lo que explicaría el fracaso clínico de terapias que disminuyen excesivamente la producción de A β . Este artículo aporta una base farmacodinamia importante para el análisis de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide al integrar evidencia de inhibidores de secretasas y de anticuerpos como lecanemab, donanemab, gantenerumab y aducanumab. Estos resultados son relevantes al evaluar la reducción de placas amiloides y sus efectos biológicos asociados²⁶.

En el 2023 Zhao, et al.²⁷ publicaron “Current Anti-Amyloid- β Therapy for Alzheimer's Disease Treatment: From Clinical Research to Nanomedicine” con el objetivo de hacer una revisión electrónica sobre el panorama actual de las terapias utilizadas contra β -amiloide en la EA, integrando evidencia clínica, experimental y estrategias terapéuticas emergentes.

Esta revisión analiza las estrategias terapéuticas en estudio contra la progresión del Alzheimer, enfocándose principalmente en el control de la placa A β . Los autores examinan el progreso de los anticuerpos monoclonales como aducanumab y lecanemab, explicando tanto su eficacia clínica como también sus efectos adversos. Se detallan diversos modelos animales utilizados para simular la patología y probar estos nuevos fármacos, con esto se exploran métodos innovadores para potenciar la eliminación de residuos tóxicos mediante el sistema linfático cerebral y la regulación de células gliales²⁷.

Este análisis aporta un marco comparativo que permite contextualizar los anticuerpos monoclonales anti-amiloide dentro de las estrategias terapéuticas emergentes. Su principal aporte es que integra la evidencia clínica con fundamento farmacodinámico del metabolismo amiloide, lo que facilita un análisis crítico sobre por qué ciertas estrategias han fracasado y por qué los anticuerpos monoclonales han mostrado resultados clínicos más favorables en etapas tempranas. Esto fortalece la discusión sobre mecanismos de acción, eficacia y limitaciones terapéuticas en la EA²⁷.

Wrigley, et al.²⁸ en Australia publicaron en el 2025 un estudio titulado “Monoclonal Antibody Therapies in Alzheimer's Disease: A Guide for Emergency Physicians” con el fin de destacar alguno de los desafíos clínicos y efectos adversos que pueden enfrentar los médicos de emergencia frente a un paciente que utiliza anticuerpos monoclonales anti-amiloide, particularmente lecanemab y donanemab, en el contexto del sistema de salud australiano.

Este artículo nos brinda una revisión clínica que examina datos de ensayos clínicos sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-amiloide, enfocándose principalmente en la incidencia de eventos adversos ARIA. Se mencionan tipos de ARIA diferenciadas con cada medicamento y factores de riesgo genéticos como también el uso concomitante de anticoagulantes. Se estructura recomendaciones prácticas para el abordaje diagnóstico, resaltando que la RM es el método adecuado para evaluar ARIA²⁸.

Este antecedente aporta un enfoque aplicado y operativo de la seguridad de anticuerpos monoclonales anti-amiloide, al contextualizar los resultados de los ensayos

clínicos al contexto real de atención médica en emergencias. Esto representa un aporte clínico y concreto para la identificación y manejo de complicaciones graves, lo que aporta una visión práctica sobre los riesgos asociados al uso de estos tratamientos.

Shi, et al.²⁹ en el 2022 en China, publicaron una revisión que resume estudios recientes sobre los efectos terapéuticos y resultados clínicos de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide titulado como “Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer’s Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab”.

Se analizan ensayos clínicos fase II y fase III de distintos anticuerpos monoclonales dirigidos contra placa A β , así como su efecto sobre biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, como A β 42, tau total y tau fosforilada. Los autores destacan que, aunque aducanumab y lecanemab demostraron una disminución considerable de la carga amiloide, la magnitud de este beneficio sigue siendo incierto y continúa siendo objeto de debate. También se analiza eventos adversos como ARIA, asociadas al tratamiento²⁹.

Este antecedente aporta una perspectiva crítica sobre los cambios neuropatológicos y los resultados clínicos de los estudios actuales de los mAbs anti-amiloide. Muestra que la reducción de los biomarcadores no siempre va a reflejar una mejoría clínica proporcional, esto es relevante para el análisis de la evidencia farmacodinámica y clínica, permitiendo valorar con mayor objetividad la interpretación de los resultados terapéuticos reportados en los ensayos clínicos.

Dantas, et al.³⁰ publicaron en el 2024 en Brasil un artículo titulado “Efficacy of anti-amyloid- β monoclonal antibody therapy in early Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis”, su objetivo fue evaluar por medio de un metaanálisis la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en paciente con EA en etapas tempranas. Este estudio se realizó por medio de una integración cuantitativa de ensayos clínicos aleatorios.

El estudio incluyó 19 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 15 275 pacientes diagnosticados con deterioro cognitivo leve o demencia leve por Alzheimer. Los resultados mostraron que los mAbs se asociaron a una reducción estadísticamente significativa en la progresión clínica medida por escalas como Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB), Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) y Mini-Mental State Examination (MMSE). Además, evalúan la consistencia de resultados entre los estudios y señalan la metodología, resaltando diferencias en criterios de inclusión, duración del tratamiento y características basales de los pacientes³⁰.

Este antecedente aporta a esta investigación una síntesis metodológica de la evidencia clínica disponible, al integrar múltiples ensayos en un análisis estadístico único y evaluar la consistencia de los resultados entre poblaciones. Su contribución permite interpretar la evidencia desde una perspectiva cuantitativa y comparativa, fortaleciendo el análisis crítico sobre la solidez y reproducibilidad de los efectos reportados para los anticuerpos monoclonales anti-amiloide.

Papaliagkas en 2025 publicó en Grecia un artículo titulado “Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: Progress, Pitfalls, and the Path Ahead” con el objetivo de analizar críticamente los avances recientes de las terapias anti-amiloide, así como sus limitaciones clínicas, regulatorias y operativas en la práctica clínica real³¹.

Este artículo señala los resultados principales de los ensayos CLARITY-AD y TRAILBLAZER-ALZ 2, destacando la aprobación de lecanemab y donanemab por parte de la FDA y las diferencias en la evaluación regulatoria de La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la utilización de dicha terapia. Se discute puntos como la necesidad de genotipificación APOE ε4 previa al tratamiento, la monitorización estricta mediante RM para la detección de ARIA, las implicaciones del uso concomitante de anticoagulantes y trombolíticos, así como los desafíos logísticos y el costo económico que se asocia a la implementación de estas terapias³¹.

Este antecedente aporta una perspectiva sistémica y estratégica sobre la incorporación de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide a Costa Rica, al integrar aspectos regulatorios, económicos y éticos. Su contribución permite ampliar el análisis más allá de la eficacia clínica, considerando los factores estructurales que condicionan la viabilidad y sostenibilidad de estas terapias en la farmacoterapia real.

Elamin, et al.³², en Qatar, publicaron en el 2025 “Anti-amyloid monoclonal antibody therapies in Alzheimer's disease - a scoping review” con el objetivo de estudiar de forma amplia los estudios clínicos actuales sobre los anticuerpos monoclonales anti-amiloide.

En esta revisión se incluyeron 27 artículos que reportaban 32 ensayos clínicos, principalmente en fase III y estudios aleatorizados. Se evaluaron resultados cognitivos, funcionales, biomarcadores y eventos adversos. Se observó reducción de la carga amiloide en estudios de imagen y cambios en biomarcadores, aunque los beneficios clínicos no siempre fueron consistentes entre los estudios. Identificaron limitaciones importantes, como baja diversidad étnica en los participantes, la mayoría se realizaron con participantes blancos³².

Este antecedente permite visualizar cómo se han llevado a cabo los diferentes estudios clínicos actuales, desde el diseño hasta las limitaciones que se han observado en cada estudio. Esto permite visualizar la identificación de las limitaciones actuales de la literatura y orientación sobre la farmacoterapia con mAbs.

Cummings publicó en el 2025 un artículo titulado “Maximizing the benefit and managing the risk of anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease: Strategies and research directions” con el objetivo de analizar cómo manejar el beneficio clínico y los riesgos asociados al uso de anticuerpos monoclonales anti-amiloide en la EA, integrando evidencia clínica reciente y proponiendo estrategias para su aplicación en una farmacoterapia³³.

En este análisis destaca resultados de ensayos clínicos en fase III de anticuerpos como aducanumab, lecanemab y donanemab, destacando la reducción de la carga amiloide que se asocia con una desaceleración del deterioro cognitivo en etapas tempranas de la enfermedad. También menciona criterios de selección de pacientes, umbrales biológicos de carga amiloide y desafíos logísticos para la implementación de estas terapias en sistemas de salud³³.

Este antecedente aporta a la presente investigación una comprensión más amplia sobre cómo los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, cómo maximizar el beneficio clínico y manejar los riesgos asociados a esta terapia. De esta manera, permite comprender que la implementación de estas terapias no depende únicamente de su eficacia biológica, sino también de estrategias clínicas y organizativas que permitan optimizar su uso.

Hsu et al. en el 2025 publicaron un artículo titulado “The efficacy and safety of anti-amyloid monoclonal antibody versus acetylcholinesterase inhibitor with an in-depth analysis across genotypes and disease stages: a systematic review and meta-analysis” en el que su objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide frente a los AChEIs en pacientes con deterioro cognitivo leve o EA leve³⁴.

Este artículo incluyó el análisis de 14 ensayos clínicos aleatorizados, integrando 8010 participantes en estudios con mAbs anti-amiloide y 4993 en estudios con AChEIs. Los resultados mostraron que los mAbs se asociaron con una desaceleración estadísticamente significativa del deterioro cognitivo en comparación con placebo y, en algunos análisis, frente a AChEIs. Los autores destacan que en seguridad ambos grupos mostraron perfiles comparables en eventos adversos graves y mortalidad, aunque los mAbs presentaron un riesgo elevado de ARIA, especialmente en pacientes portadores homocigotos del gen APOE4³⁴.

Este artículo aporta un análisis comparativo entre terapias modificadoras de la enfermedad como los mAbs y terapias sintomáticas tradicionales como los AChEIs,

permitiendo valorar no solo la significancia estadística sino también la relevancia clínica real de los efectos positivos y negativos observados.

Tolar et al. publicaron en Estados Unidos, un artículo en el 2020, titulado “Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer’s disease with potential for near term approval” con el objetivo de analizar agentes anti-amiloides que cumplieran con los ensayos de fase 3 o fase 2 en pacientes sintomáticos con EA, demostraran una seguridad aceptable con una duración del tratamiento ≥ 12 meses, que informaran de efectos significativos en los resultados clínicos, mecanismos de acción, perfiles farmacocinéticos publicados y que estuviera en un desarrollo clínico activo³⁵.

El análisis es una revisión analítica que compara cuatro agentes en desarrollo avanzado: los anticuerpos monoclonales inyectables aducanumab, gantenerumab y BAN2401, y el agente oral de molécula pequeña ALZ-801. Los autores enfatizan en que los agentes con mayor capacidad de interactuar con oligómeros solubles de A β mostraron asociaciones más consistentes entre reducción de biomarcadores y enlentecimiento del deterioro cognitivo. Concluyen en que este progreso también presenta una oportunidad para aprovechar los datos recientes y desarrollar terapias con una eficacia, seguridad y conveniencia superior³⁵.

Este antecedente enriquece la investigación un análisis comparativo entre diferentes terapias anti-amiloide desde una perspectiva farmacológica y clínica. permite comprender que la selectividad por determinadas formas de A β y las características farmacocinéticas pueden influir en la eficacia y seguridad observadas en los ensayos clínicos.

Brockmann et al. publicaron en 2023 el artículo titulado “Impacts of FDA approval and Medicare restriction on anti-amyloid therapies for Alzheimer’s disease: patient outcomes, healthcare costs, and drug development”, con el objetivo de analizar las implicaciones clínicas, económicas y regulatorias derivadas de la aprobación acelerada de aducanumab por la FDA³⁶.

En este estudio se analiza las discrepancias que pueden haber contribuido a los resultados contradictorios de los ensayos fundamentales de fase III, EMERGE y ENGAGE. Asimismo, evalúan el impacto económico del precio inicial del fármaco, incluyendo estudios de costo-efectividad que estiman que el medicamento no sería coste-efectivo salvo reducciones superiores al 90% del precio de lanzamiento. También aborda la decisión de Centros de Servicios de Medicare y Medicaid de los Estados Unidos, de limitar la cobertura únicamente a pacientes incluidos en ensayos clínicos, así como las posibles repercusiones de esta política en el desarrollo y aprobación futura de otras terapias anti-amiloide. Finalmente, resaltan que existe una necesidad de más investigación para guiar las prácticas de prescripción de estos fármacos³⁶.

Este antecedente aporta a la presente investigación una perspectiva sistémica sobre cómo la evidencia clínica, el costo del tratamiento y las decisiones regulatorias pueden influir directamente en el acceso real a las terapias modificadoras de la enfermedad. Permite comprender que esta farmacoterapia no depende exclusivamente de su efecto farmacodinámico o clínico, sino también de factores económicos y de la sostenibilidad del sistema de salud.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Miranda et al. publicaron en el 2015, el artículo titulado “Características clínicas de los casos de demencia diagnosticados en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología”, con el objetivo de identificar los principales tipos de demencia atendidos en la Unidad de Trastornos de Memoria y Conducta del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología “Dr. Raúl Blanco Cervantes”. El estudio se desarrolló como un diseño transversal, descriptivo y observacional, basado en el registro consecutivo y estandarizado de pacientes diagnosticados con demencia entre febrero de 2007 y junio de 2013¹⁰.

En este estudio se evaluaron 1659 casos con quejas de memoria, de los cuales el 65,8% reunió criterios clínicos de demencia, de los cuales la EA fue el subtipo más frecuente (42,9%). Los autores concluyen que este reporte constituye el primer informe epidemiológico sobre demencias en Costa Rica, permitiendo registrar información relevante para la planificación de estrategias de atención en salud pública¹⁰.

Este antecedente aporta a la presente investigación un análisis epidemiológico nacional sobre la frecuencia y características clínicas de la EA y otros subtipos de demencia en población costarricense. Permite contextualizar la magnitud del problema en el país, evidenciar la predominancia de la EA dentro de los diagnósticos registrados y resaltar la necesidad de estrategias de planificación sanitaria, lo cual fundamenta la pertinencia de analizar la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad de terapias modificadoras de la enfermedad con potencial aplicación.

Fornaguera et al. publicaron en el 2024, una revisión titulada “Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada.” con el objetivo de aportar evidencia sobre cuántos estudios investigativos se han realizado a nivel nacional, con población costarricense, relacionados con la EA, aclarando que no buscan hacer una revisión general de la enfermedad, sino evidenciar la escasez de investigación en Costa Rica y motivar nuevas investigaciones con población local¹⁵.

En este estudio se identificaron 40 979 documentos, los cuales fueron depurados hasta obtener 30 investigaciones que cumplieran con los criterios establecidos, incluyendo estudios con muestras costarricenses de pacientes y/o cuidadores. De estos, 18 corresponden a tesis y 12 a artículos científicos publicados entre 2007 y 2019. Los autores resaltan que existe una limitada producción científica nacional en EA y proponen la creación de una red nacional de clínicas de la memoria, con protocolos y personal capacitado, que permita fortalecer la investigación y la atención clínica en el país¹⁵.

Este antecedente aporta a la presente investigación un fundamento de la realidad nacional, al evidenciar la escasez de investigación costarricense en EA y la necesidad de fortalecer la generación de evidencia científica local.

Álvarez et al. publicaron en el 2020, una revisión titulada “Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica” con el objetivo de analizar cómo esta enfermedad afecta los distintos sistemas de neurotransmisión en el cerebro³⁷.

En esta revisión se menciona que la EA se caracteriza por la formación de placas de beta amiloide y ovillos neurofibrilares, los cuales generan alteraciones en la comunicación entre neuronas. Los autores describen cambios en varios neurotransmisores, entre ellos la acetilcolina (ACh), el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la noradrenalina, señalando que estas alteraciones están relacionadas con los síntomas cognitivos y conductuales de la enfermedad³⁷.

Este antecedente aporta a la presente investigación una base fisiopatológica que ayuda a comprender cómo la acumulación de beta amiloide impacta la función cerebral. Esto es relevante para el análisis de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, ya que estas terapias buscan actuar sobre uno de los mecanismos principales de la enfermedad.

En conjunto, los antecedentes nacionales revisados permiten evidenciar que, aunque existen investigaciones costarricenses vinculadas con la EA, el deterioro cognitivo y algunos aspectos de su abordaje clínico o farmacoterapéutico, la disponibilidad de estudios nacionales centrados específicamente en los anticuerpos monoclonales anti-amiloide sigue siendo limitada. Esta situación refleja un vacío relevante en la literatura nacional, especialmente considerando que estas terapias han adquirido importancia reciente en países desarrollados por su mecanismo de acción dirigido a la fisiopatología amiloide de la enfermedad. Por ello, la presente investigación adquiere pertinencia académica y farmacoterapéutica, al integrar evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad actualizada sobre estos medicamentos, con el propósito de aportar criterios útiles para valorar su posible incorporación o discusión futura en el contexto de la práctica farmacéutica y sanitaria costarricense.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Enfermedad de Alzheimer

La EA es la forma más común de demencia, es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por la pérdida gradual de la función cognitiva, incluyendo el deterioro de la memoria, el deterioro del pensamiento y cambios en el comportamiento. Estos síntomas limitan de manera notable la funcionalidad del paciente en las actividades diarias y, eventualmente, provocan una pérdida total de la independencia³⁸.

Además de sus manifestaciones cognitivas y funcionales, esta enfermedad debe comprenderse desde diferentes aspectos que permiten explicar su origen, progresión e impacto clínico. Por esta razón, en esta sección se abordará inicialmente su evolución histórica, con el fin de contextualizar cómo se ha desarrollado el conocimiento sobre la enfermedad desde sus primeras descripciones. Posteriormente, se revisará su epidemiología, debido a que representa una de las principales causas de demencia y constituye un problema de salud pública asociado al envejecimiento poblacional. También se incluirán la etiología y los factores de riesgo, ya que la enfermedad se relaciona con mecanismos biológicos complejos y con condiciones genéticas, ambientales y clínicas que pueden influir en su aparición³⁸.

Asimismo, se describirán las principales manifestaciones clínicas y etapas de la enfermedad, debido a que el deterioro cognitivo y funcional no se presenta de forma uniforme, sino que progresa desde fases tempranas hasta estadios moderados y avanzados. Finalmente, se abordará el diagnóstico de la EA, considerando la importancia de la valoración clínica, las pruebas cognitivas, la neuroimagen y los biomarcadores para orientar una identificación más precisa del paciente. Estos aspectos permiten establecer una base teórica necesaria para comprender posteriormente el papel de las terapias dirigidas contra beta-amiloide, incluyendo los anticuerpos monoclonales anti-amiloide³⁸.

2.1.1 Evolución Histórica

La evolución histórica de la EA ha estado marcada por cambios conceptuales a lo largo de su historia. La historia de la enfermedad comienza con Alois Alzheimer, quien entre 1906–1907 descubrió alteraciones neurofibrilares en el cerebro de una paciente con demencia presenil. Emil Kraepelin incorporó esta condición como una nueva enfermedad

en 1910. De forma paralela, Oskar Fischer realizó aportes relevantes al estudio de las placas seniles, lo que refleja que, desde el comienzo, su interpretación generó discusión³⁹.

Durante gran parte del siglo XX, la EA fue considerada una condición rara y escasamente observada, lo que cambió a partir de las décadas de 1960 y 1970, cuando el envejecimiento poblacional, los avances técnicos en neuropatología y el interés institucional favorecieron su consolidación como una de las principales causas de demencia. Posteriormente, la historia del Alzheimer se enriqueció con avances científicos relevantes. Entre ellos destacan la consolidación del modelo clínico patológico, la identificación de la proteína β -amiloide, la descripción de APOE4 como factor de riesgo, la estadificación neuropatológica de Braak y Braak, y la introducción del deterioro cognitivo leve como etapa de interés en la evolución de la enfermedad³⁹.

2.1.2 Epidemiología de la enfermedad

La epidemiología de la EA se analiza dentro del contexto general de las demencias, debido a que dicha enfermedad constituye su causa más frecuente y representa una proporción importante de los casos a nivel mundial. Según datos de la OMS se estima que en 2030 habrá unos 78 millones de personas con demencia en todo el mundo y unos 139 millones en 2050. Asimismo, la frecuencia de la demencia aumenta de forma considerable con la edad y constituye una de las principales causas de discapacidad y dependencia en personas mayores³.

El reporte *2024 Alzheimer's disease facts and figures* señala que, en Estados Unidos, se estima que 6,9 millones de personas de 65 años o más viven con demencia por EA, y que 74% de estos casos corresponde a personas de 75 años o más. Además, la frecuencia de la enfermedad aumenta de manera importante con la edad, ya que afecta al 5,0% de las personas entre 65 y 74 años, al 13,2% de quienes tienen entre 75 y 84 años, y al 33,4% de las personas de 85 años o más. De igual forma, la incidencia anual estimada también se incrementa conforme avanza la edad, con 0,4% en el grupo de 65 a 74 años, 3,2% entre los 75 y 84 años, y 7,6% en mayores de 85 años²².

La evidencia disponible muestra diferencias importantes en la prevalencia de la enfermedad. Un metaanálisis que incluyó 205 estudios y 43 países reportó que la prevalencia de la EA fue mayor en mujeres en la mayoría de los grupos etarios analizados, mientras que la incidencia no mostró diferencias claras entre hombres y mujeres, excepto

en personas de 90 años o más, donde fue más alta en mujeres. En la misma línea, el reporte epidemiológico de la Alzheimer's Association indica que, en Estados Unidos, casi dos tercios de las personas con Alzheimer corresponden al sexo femenino, con aproximadamente 4,2 millones de mujeres frente a 2,7 millones de hombres de 65 años o más^{22,40}.

En Costa Rica, según registros del Ministerio de Salud en el 2022 aproximadamente 35.000 personas vivían con la EA. En un estudio epidemiológico realizado por la Universidad Hispanoamericana se analizó el impacto de la mortalidad asociada a distintos tipos de demencia en Costa Rica durante el periodo 2000-2022. En la figura 1 se observa un aumento sostenido y constante de las tasas de mortalidad por estas patologías. Hasta el año 2016, las muertes por EA y otras demencias, nunca sobrepasaron las 500 personas, pero a partir de ese año aumenta la mortalidad por estas causas⁴¹.

Figura 1. Defunciones y tasas de mortalidad por enfermedad de Alzheimer y otras demencias en Costa Rica durante el período 2000-2022

Año	Población	Defunciones	Tasa	Año	Población	Defunciones	Tasa
2000	3 872 343	71	1.8	2011	4 592 147	355	7.7
2001	3 953 387	95	2.4	2012	4 652 451	416	8.9
2002	4 022 426	115	2.9	2013	4 713 164	431	9.1
2003	4 086 400	114	2.8	2014	4 773 119	430	9.0
2004	4 151 819	175	4.2	2015	4 832 227	441	9.1
2005	4 215 244	166	3.9	2016	4 890 372	447	9.1
2006	4 278 653	227	5.3	2017	4 947 481	592	12.0
2007	4 340 387	270	6.2	2018	5 003 393	552	11.0
2008	4 404 089	286	6.5	2019	5 057 999	806	15.9
2009	4 469 336	286	6.4	2020	5 111 221	714	14.0
2010	4 533 894	291	6.4	2021	5 163 021	916	17.7
				2022	5 214 821	1 007	19.3

Fuente: Tomado de referencia⁴¹.

Por otra parte, en la figura 2 presenta la distribución de las defunciones según el tipo específico de Alzheimer y otras demencias registradas en Costa Rica entre 2000 y 2022. La EA no especificada constituyó la principal causa de muerte dentro de este grupo diagnóstico, con 3 590 defunciones, equivalentes al 39,0% del total. Le siguieron la demencia no especificada, con 3 157 defunciones (34,3%), y la demencia vascular no especificada, con 1 822 defunciones (19,8%). En conjunto, estos hallazgos muestran que la EA ocupa un lugar predominante dentro de la mortalidad asociada a las demencias en Costa Rica⁴¹.

Figura 2. Número y porcentaje de defunciones según tipo diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y otras demencias en Costa Rica durante el período 2000-2022

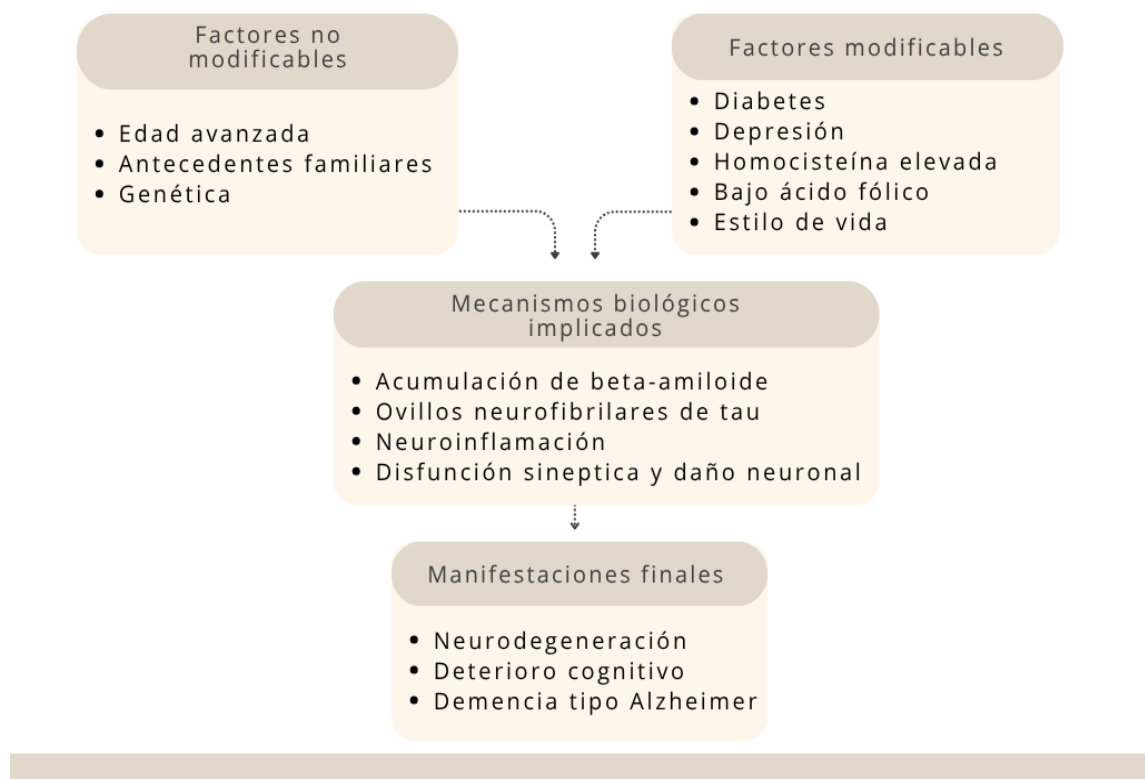
Patología	fallecidos	porcentaje
G309-Enfermedad de Alzheimer, no especificada	3 590	39,00%
F030-Demencia, no especificada	3 157	34,30%
F019-Demencia vascular, no especificada	1 822	19,80%
F011-Demencia vascular por infartos múltiples	306	3,33%
F013-Demencia vascular mixta, cortical y subcortical	128	1,39%
F012-Demencia vascular subcortical	80	0,87%
G308-Otros tipos de enfermedad de Alzheimer	43	0,47%
G301-Enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío	40	0,43%
G300-Enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano	18	0,20%
F010-Demencia vascular de comienzo agudo	8	0,09%
F018-Otras demencias vasculares	7	0,08%
F002-Demencia en la enfermedad de Alzheimer, atípica o de tipo mixto(G30.8+)	4	0,04%

Fuente: Tomado de la referencia⁴¹.

2.1.3 Etiología y Factores de riesgo

La EA es un trastorno neurodegenerativo insidioso e irreversible, que representa la principal causa de demencia. Clínicamente se caracteriza por pérdida de memoria, deterioro cognitivo, cambios de comportamiento y deterioro funcional. La etiología de la enfermedad es multifacética y complicada, en la que interactúan mecanismos genéticos, moleculares, vasculares y ambientales. Entre sus principales características patológicas se describen la formación de placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, los cuales se asocian con el proceso neurodegenerativo progresivo de la enfermedad. Con el fin de resumir los principales elementos implicados en la etiología de la enfermedad, se presenta la Figura 3⁴².

Figura 3. Factores de riesgo modificables y no modificables asociados con la etiología multifactorial de la enfermedad de Alzheimer



Fuente: Tomado de la referencia⁴²

Como se observa en la Figura 3, la EA presenta una etiología multifactorial, en la que interactúan factores no modificables y modificables que convergen en mecanismos biológicos asociados con neurodegeneración progresiva. Se ha planteado que una

proporción importante de los casos podría estar relacionada con factores no genéticos modificables. En este sentido, aproximadamente un tercio de los casos podría atribuirse a factores de riesgo no genéticos, y señaló como asociaciones más consistentes la diabetes, la depresión, los niveles elevados de homocisteína y los bajos niveles de ácido fólico, lo que refuerza el carácter multifactorial de esta patología⁴².

Debido a que no existe un tratamiento efectivo definitivo para dicha enfermedad, resulta fundamental identificar los factores de riesgo asociados y abordarlos con el fin de prevenir o retrasar la aparición de esta condición. Diversos estudios longitudinales basados en población han sugerido que, en algunos países occidentales, la prevalencia y la incidencia de la demencia podrían estar disminuyendo, posiblemente como resultado de un mayor conocimiento y control de factores modificables. Asimismo, se ha señalado que la actividad física regular puede contribuir a mejorar la función cognitiva y a disminuir la velocidad del deterioro cognitivo⁴².

En cuanto a los factores de riesgo no modificables como la edad avanzada, los antecedentes familiares y la susceptibilidad genética, ocupan un lugar central. La influencia del componente genético en la EA es importante, con una heredabilidad estimada entre 60% y 80%. Además, un estudio genómico identificó 75 regiones del genoma asociadas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, de los cuales 42 eran nuevos al momento del análisis, y confirmó la participación de vías relacionadas con amiloide, tau y microglía, lo que respalda la complejidad biológica de esta enfermedad⁴³.

2.1.4 Manifestaciones clínicas

La EA es un síndrome irreversible y grave, caracterizado por un deterioro cognitivo lento y progresivo que interfiere con las funciones instrumentales y esenciales de la vida diaria. Dentro de su perfil clínico se describen alteraciones en distintos dominios cognitivos, entre ellos la memoria, la orientación espacial y temporal, el lenguaje, el aprendizaje, la comprensión y las habilidades de comunicación. Asimismo, pueden presentarse cambios en el control emocional, la motivación y el comportamiento social. Con base en lo anterior, las principales manifestaciones clínicas pueden sintetizarse según el dominio afectado, tal como se presenta en la tabla 1⁴⁴.

Tabla 1. Manifestaciones cognitivas, funcionales y conductuales de la enfermedad de Alzheimer según el dominio clínico afectado

Dominios	Manifestaciones
Memoria	Pérdida de memoria episódica, inicialmente de acontecimientos recientes, con progresión posterior a un compromiso más amplio del dominio mnésico
Lenguaje	Alteraciones léxicas y significado de las palabras y conceptos, empobrecimiento del vocabulario y errores al hablar.
Orientación	Alteraciones de la orientación espacial y temporal.
Atención	Dificultad para seleccionar información relevante, separar estímulos irrelevantes, dividir la atención y mantener el control atencional.
Funciones ejecutivas	Dificultad para frenar una respuesta automática, impulsiva o inadecuada.
Visoespacial/visuomotora	Compromiso de las funciones visuoespaciales, orientación visual e integración visuomotora.
Emocional o conductual	Ansiedad, falta de motivación, irritabilidad, apatía y cambios del estado de ánimo.

Fuente: Tomado de la referencia⁴⁴.

De acuerdo con Guarino, et al.⁴⁴, la EA comprende una fase de pre-demencia y una fase de demencia. La fase de pre-demencia corresponde al periodo inicial del trastorno, en el cual comienzan a manifestarse los primeros síntomas asociados con la pérdida de memoria episódica, especialmente de acontecimientos recientes, sin que todavía exista una interferencia significativa en las actividades de la vida diaria. En esta etapa, la memoria procedimental puede mantenerse relativamente conservada.

Conforme progresa la enfermedad y se establece la fase de demencia, el deterioro mnésico se intensifica y se agregan déficits del lenguaje, alteraciones de la orientación espacial y un compromiso funcional más severo. Además, el perfil clínico puede completarse con niveles elevados de ansiedad y disminución de la motivación. En este sentido, la EA es un cuadro con un perfil neuropsicológico complejo, asociado a la degeneración gradual de distintas áreas corticales. Entre las estructuras que parecen

afectarse inicialmente se encuentran la corteza entorrinal y el hipocampo, relacionadas con el registro, la consolidación de la información y la memoria episódica. Además, se han descrito lesiones importantes en las regiones hipocampales, parahipocampales y en el lóbulo temporal medial, lo que contribuye a explicar la progresión de las manifestaciones cognitivas observadas en esta enfermedad⁴⁴.

En etapas tempranas, también puede presentar alteraciones de las funciones ejecutivas, las cuales durante muchos años se consideraron relativamente preservadas. No obstante, la evidencia actual muestra que estas funciones pueden afectarse precozmente, principalmente por la degeneración de la corteza prefrontal. En este contexto, los pacientes pueden presentar dificultades para dividir la atención, mantenerla de forma sostenida y cambiar el foco atencional de manera efectiva ante tareas complejas. También, puede observarse alteraciones en la praxia constructiva, la percepción visual y la orientación visual⁴⁴.

Por otro lado, puede manifestarse con alteraciones menos evidentes, pero clínicamente relevantes. Entre ellas se describen trastornos del cálculo y de la toma de decisiones, que pueden expresarse en errores al manejar dinero, realizar operaciones sencillas o resolver situaciones cotidianas. Asimismo, puede presentarse desorientación visuoespacial, evidenciada por dificultad para reconocer rutas, regresar a casa, interpretar mapas o distinguir direcciones, incluso en entornos familiares. A esto se suman alteraciones funcionales y ejecutivas, con incapacidad progresiva para coordinar tareas, seguir instrucciones complejas y ejecutar actividades previamente automáticas⁴⁵.

La EA no sólo compromete las funciones cognitivas, sino que también puede cursar con manifestaciones conductuales y psiquiátricas de relevancia clínica, las cuales incrementan la dependencia del paciente y la carga del cuidado. Entre estas destacan la apatía, la anhedonia, la irritabilidad, la desinhibición, las alteraciones del sueño y las conductas repetitivas y obsesivas. En estadios más avanzados pueden añadirse delirios paranoides y, ocasionalmente, alucinaciones, contribuyendo al deterioro progresivo de la interacción social, el autocuidado y la autonomía funcional⁴⁵.

2.1.5 Etapas de la enfermedad

La EA es muy frecuente y una de las principales causas de demencia y muerte en personas mayores. Generalmente la enfermedad tiene un avance lento, dado que el

Alzheimer afecta a las personas de diferentes maneras, cada persona puede experimentar síntomas de demencia, o progresar a través de las etapas, de manera diferente. Según el grado de deterioro cognitivo, la EA se divide en tres etapas: etapa leve, moderada y grave. Estas etapas proporcionan una idea general de cómo cambian las habilidades una vez que aparecen los síntomas⁴⁶.

2.1.5.1 Alzheimer en etapa leve (temprana)

En la fase inicial de la EA, la persona suele conservar un grado importante de independencia, por lo que todavía puede desenvolverse de manera individual en muchas actividades cotidianas. Sin embargo, comienzan a presentarse fallos de memoria, como dificultad para recordar palabras de uso habitual o para ubicar objetos de uso frecuente. En esta etapa, las manifestaciones clínicas pueden pasar desapercibidas o no ser claramente reconocidas, aunque familiares, personas cercanas y profesionales de salud pueden detectar cambios tempranos mediante la observación y la evaluación clínica⁴⁶.

Conforme la enfermedad avanza, el deterioro de la memoria se hace más evidente y se agregan otras alteraciones cognitivas y conductuales. Entre ellas pueden observarse desorientación y tendencia a perderse, dificultades para manejar asuntos financieros, repetición de preguntas, mayor lentitud para realizar actividades habituales y cambios en la personalidad o en el comportamiento. En muchos casos, es durante esta fase cuando se establece el diagnóstico clínico de la enfermedad⁴⁶.

2.1.5.2 Alzheimer en etapa moderada

Esta fase suele ser más prolongada y puede extenderse durante varios años, en este periodo el paciente requiere un nivel creciente de supervisión y cuidado. En este estadio, el daño cerebral es más evidente y compromete áreas relacionadas con el lenguaje, el razonamiento, el pensamiento consciente y el procesamiento sensorial. Como consecuencia, la pérdida de memoria y la confusión se intensifican, y pueden aparecer dificultades para reconocer a familiares y personas cercanas. Asimismo, la capacidad para aprender información nueva, ejecutar tareas de varios pasos como vestirse y adaptarse a situaciones no habituales se ve notablemente afectada. En esta etapa también pueden presentarse manifestaciones neuropsiquiátricas, como alucinaciones, delirios, paranoia y conductas impulsivas⁴⁶.

2.1.5.3 Alzheimer en etapa avanzada

Esta corresponde a la etapa final de la enfermedad, en la cual las manifestaciones clínicas alcanzan su mayor gravedad. En este estadio, la persona pierde progresivamente la capacidad de responder al entorno, mantener una conversación y, con el tiempo, controlar sus movimientos. A medida que el deterioro de la memoria y de las demás funciones cognitivas se profundiza, también pueden presentarse cambios importantes en la personalidad, lo que incrementa aún más la necesidad de cuidados continuos y extensos⁴⁶.

Desde el punto de vista fisiopatológico, en esta fase las placas y los ovillos neurofibrilares se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, acompañados de una reducción marcada del tejido cerebral. Como resultado, las personas con EA grave llegan a depender por completo de otros para su cuidado y, hacia el final de la vida, suelen permanecer en cama la mayor parte del tiempo conforme el deterioro físico avanza⁴⁶.

2.1.6 Diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico temprano y preciso de la EA es fundamental para orientar la atención clínica, iniciar medidas de manejo oportunas y diferenciarla de otras causas de deterioro cognitivo. Este proceso no depende de una sola prueba, sino de la integración de varias, entre ellas la evaluación clínica, el cribado cognitivo y, cuando es necesario, técnicas de neuroimagen que permiten identificar cambios estructurales o funcionales asociados con la enfermedad³⁸.

La evaluación clínica y el cribado cognitivo constituyen pasos iniciales en el abordaje diagnóstico del Alzheimer. Esta valoración incluye la recopilación de una historia médica, el examen físico y la aplicación de pruebas estandarizadas para explorar el funcionamiento cognitivo del paciente. Entre las herramientas más utilizadas se encuentran el MMSE, el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y la subescala cognitiva de la ADAS-Cog. Estas pruebas permiten valorar dominios como memoria, atención, lenguaje, orientación y función ejecutiva, aportando información útil para

identificar el deterioro cognitivo y apoyar la diferenciación de la EA frente a otras formas de demencia³⁸.

Por otro lado, las técnicas de neuroimagen proporcionan información sobre los cambios estructurales, funcionales y moleculares que ocurren en el cerebro de los pacientes con EA. De forma general, estas técnicas se clasifican en estructurales y funcionales. Las imágenes estructurales, como la tomografía computarizada y la RM estructural, permiten valorar alteraciones anatómicas y descartar otras causas de deterioro cognitivo. Por su parte, las técnicas funcionales, como la tomografía por emisión de positrones (PET), permite evaluar cambios relacionados con metabolismo, perfusión o actividad cerebral, lo que puede contribuir al diagnóstico diferencial y a la valoración de la progresión de la enfermedad³⁸.

Otra herramienta en el diagnóstico de Alzheimer corresponde al uso de biomarcadores, los cuales permiten identificar cambios biológicos asociados con la presencia, progresión y fisiopatología de la enfermedad. Entre los más utilizados se encuentran los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, especialmente A β 42, la relación A β 42/A β 40, tau total y tau fosforilada. Estos biomarcadores se asocian con mayor depósito amiloide cerebral y con daño neuronal. Por esta razón, la valoración en conjunto puede mejorar la precisión diagnóstica, especialmente en fases tempranas o en casos clínicamente complejos³⁸.

En conjunto, el diagnóstico de la EA debe comprenderse como un proceso integrado, en el que la evaluación clínica, las pruebas cognitivas, la neuroimagen y los biomarcadores se complementan para aumentar la precisión diagnóstica y orientar el abordaje terapéutico³⁸.

2.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo cuya fisiopatología se considera multifactorial. Aunque históricamente se ha asociado con la acumulación extracelular de beta-amiloide y la formación intracelular de ovillos neurofibrilares de

proteína tau, actualmente se reconoce que estos procesos interactúan con otros mecanismos, como la disfunción sináptica, el estrés oxidativo, la activación de células gliales, la neuroinflamación, la disfunción vascular y la influencia de factores genéticos. En conjunto, estas alteraciones contribuyen al deterioro progresivo de los circuitos neuronales y a la pérdida de funciones cognitivas características de la enfermedad⁴⁷.

Desde una perspectiva patogénica, la enfermedad no puede explicarse por un único mecanismo aislado, sino por la unión de procesos moleculares y celulares que alteran la comunicación neuronal, la homeostasis proteica y la respuesta inmune cerebral. Entre los mecanismos descritos se incluyen la disfunción sináptica, el déficit colinérgico, la toxicidad por beta-amiloide, la hiperfosforilación de tau, la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y las alteraciones genéticas, los cuales contribuyen de forma progresiva al daño neuronal y al deterioro cognitivo⁴⁸.

Dado que la presente investigación se centra en los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, resulta necesario profundizar en los mecanismos fisiopatológicos directamente relacionados con la vía amiloide y con los procesos que modulan su impacto clínico. Por ello, en los siguientes apartados se abordará el procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP), la formación y agregación de beta-amiloide, la hipótesis de la cascada amiloide, la participación de la proteína tau, la inflamación cerebral y la influencia de factores genéticos.

2.2.1 Proteína precursora amiloide (APP)

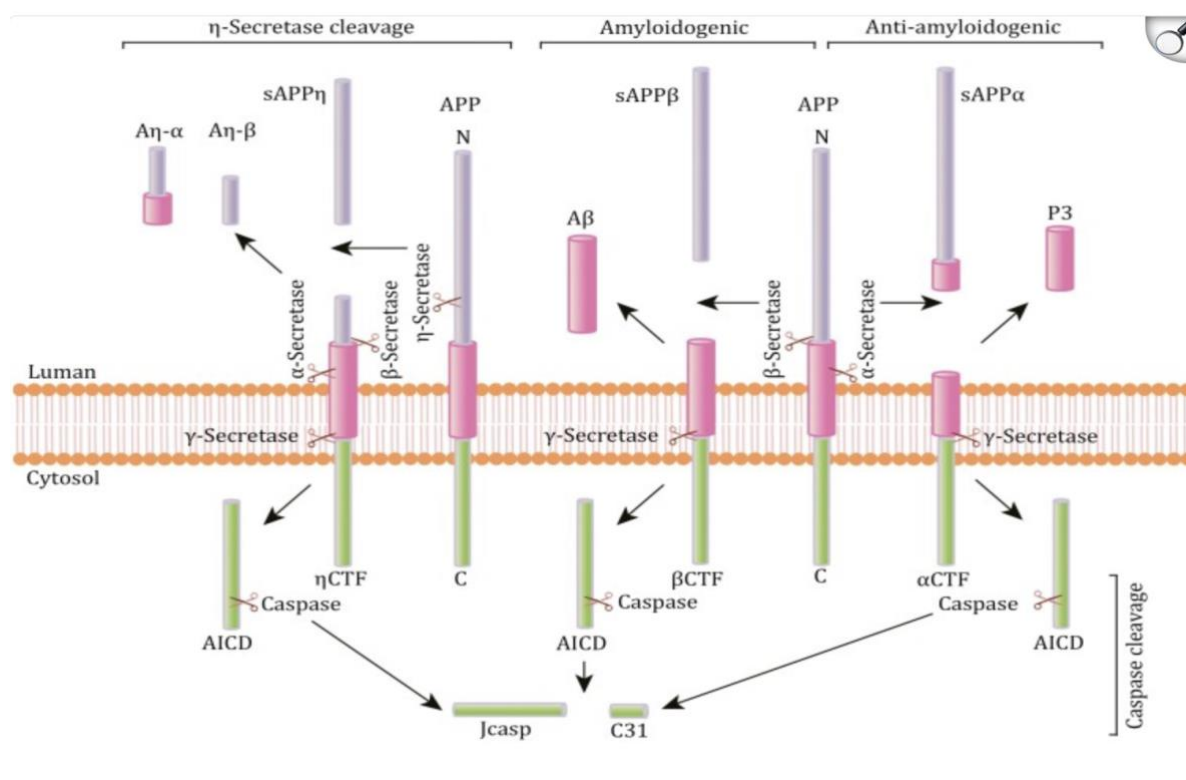
La APP por sus siglas en inglés amyloid precursor protein, es una glucoproteína transmembrana tipo I caracterizada por un amplio dominio extracelular y una cola citoplasmática corta. Esta proteína es producida ampliamente por las neuronas cerebrales, las células vasculares, sanguíneas y, en menor medida, los astrocitos. Aunque su relevancia en la EA se ha asociado principalmente con la generación de beta-amiloide, APP no debe comprenderse únicamente como un precursor de péptidos patológicos, sino como una proteína con funciones fisiológicas en el sistema nervioso⁴⁹.

En condiciones normales, participa en procesos relacionados con el desarrollo neuronal, la formación y mantenimiento de sinapsis, la reparación celular y la plasticidad sináptica. Por tanto, las alteraciones en su expresión, localización celular o procesamiento enzimático pueden modificar su función biológica y contribuir a eventos fisiopatológicos vinculados con la aparición y progresión de la EA⁴⁹.

La relevancia fisiopatológica de APP depende principalmente de la forma en que esta proteína es procesada. Al estar integrada en la membrana celular, puede ser fragmentada por enzimas denominadas secretasas, y el tipo de corte determina los productos resultantes. Por esta razón, APP no constituye un elemento patológico por sí mismo, sino que su impacto en la enfermedad depende de la ruta enzimática que predomine durante su procesamiento⁵⁰.

El procesamiento proteolítico de APP constituye un punto clave para comprender su participación en la EA, ya que el tipo de enzima que actúa sobre esta proteína determina los fragmentos resultantes. Como se observa en la Figura 4, APP puede seguir una vía amiloidogénica, en la cual el corte secuencial por β -secretasa y γ -secretasa favorece la generación de $A\beta$, o una vía antiamiloidogénica, en la que el corte inicial por α -secretasa impide la formación de $A\beta$ y favorece la producción de $sAPP\alpha$, fragmento asociado con funciones neuroprotectoras⁵⁰.

Figura 4. Procesamiento proteolítico de la proteína precursora amiloide (APP) en las vías amiloidogénica y no amiloidogénica



Fuente: Figura tomada de la referencia⁵⁰.

En conjunto, estas vías explican que la formación de beta-amiloide no depende únicamente de la presencia de APP, sino del predominio de una ruta específica de procesamiento. Esta idea es fundamental para la presente investigación, debido a que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide actúan sobre especies derivadas de A β y no directamente sobre APP. Por ello, comprender el procesamiento de APP permite establecer la base molecular necesaria para abordar posteriormente la formación y agregación de beta-amiloide⁵⁰.

2.2.2 Formación y agregación de beta-amiloide (A β)

A β es un fragmento de la APP, este se genera a partir de cortes secuenciales de APP, lo que da origen a fragmentos de distinta longitud, entre los cuales A β 40 y A β 42 son los más relevantes en la EA. Aunque A β se describió inicialmente como un componente de depósitos amiloides vasculares y posteriormente como parte central de las placas neuríticas, actualmente se reconoce que su importancia fisiopatológica no depende

solo de su depósito final en placas, sino también de su capacidad para formar especies intermedias con potencial neurotóxico⁵¹.

De estos fragmentos, A β 40 suele ser una de las formas más abundantes y se utiliza con frecuencia como indicador de la producción total de A β , sin embargo, A β 42 adquiere mayor importancia fisiopatológica porque es menos soluble y presenta mayor tendencia a formar agregados. Esta diferencia se relaciona con características estructurales de A β 42, especialmente su extremo C-terminal más hidrofóbico, lo que favorece su participación en la formación de oligómeros, protofibrillas, fibrillas y placas amiloides. Por lo tanto, la relación A β 42/A β 40 también se considera relevante, ya que una disminución relativa de A β 42 en fluidos biológicos puede reflejar su mayor depósito en el tejido cerebral^{50,51}.

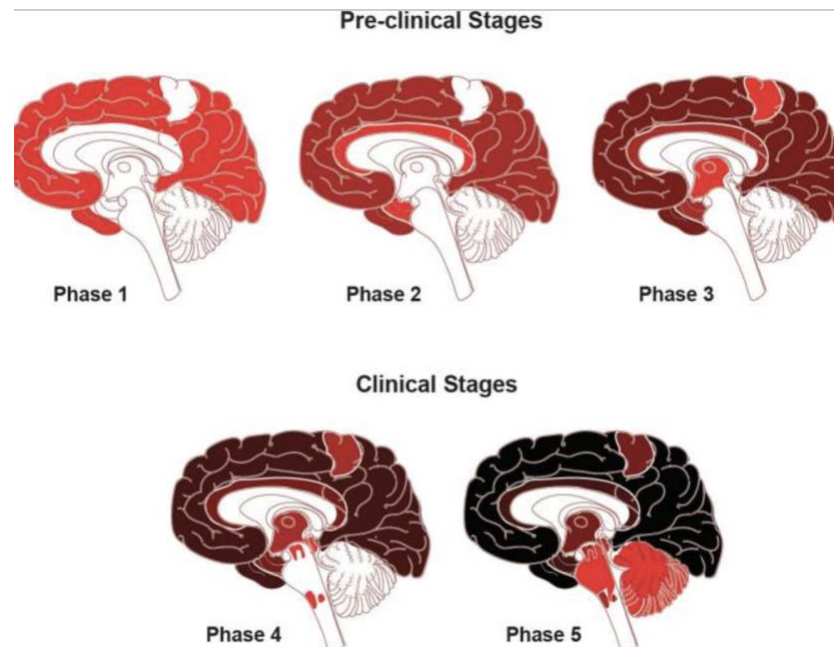
La agregación de A β no ocurre de forma inmediata como placa amiloide, sino como un proceso gradual en el que participan distintas especies moleculares. Inicialmente, los monómeros solubles de A β pueden asociarse entre sí y formar oligómeros, como dímeros y trímeros. Con el avance del proceso, estos agregados pueden organizarse en especies de mayor tamaño, denominadas protofibrillas, las cuales posteriormente favorecen la formación de fibrillas. Finalmente, la acumulación de fibrillas contribuye al desarrollo de placas amiloides, consideradas uno de los hallazgos neuropatológicos característicos de la EA⁵⁰.

Esta secuencia es importante porque la toxicidad del beta-amiloide no depende únicamente de las placas maduras. Las especies intermedias, especialmente los oligómeros y las protofibrillas, pueden alterar la plasticidad sináptica, favorecer disfunción neuronal y participar en mecanismos de neurotoxicidad. Con base en esto, actualmente la agregación de A β se interpreta como un proceso dinámico, en el que diferentes especies pueden contribuir de manera distinta a la fisiopatología de la enfermedad⁵¹.

La acumulación cerebral de A β no ocurre de manera uniforme, sino que sigue una progresión espacio-temporal. En fases preclínicas tempranas, la acumulación de A β se observa principalmente en regiones neocorticales, especialmente en cortezas. Conforme avanza el proceso patológico, los depósitos se extienden hacia regiones allocorticales y estructuras del mesencéfalo, hasta involucrar áreas como el tronco encefálico y el cerebelo en etapas más avanzadas. Esta distribución progresiva permite comprender que

la patología amiloide puede iniciar antes de las manifestaciones clínicas evidentes y aumentar con el tiempo en extensión e intensidad⁵¹.

Figura 5. Progresión anatómica de la deposición de beta-amiloide en etapas preclínicas y clínicas de la enfermedad de Alzheimer.



Fuente: Figura tomada de la referencia⁵¹.

Como se observa en la Figura 5, las áreas rojas representan las regiones donde aparece nueva deposición de beta-amiloide en cada fase, mientras que las tonalidades más oscuras indican acumulación persistente en zonas previamente afectadas. Esto muestra que la patología amiloide no solo se incrementa en cantidad, sino también en distribución anatómica. Por tanto, la formación de A β debe entenderse como un proceso progresivo que inicia en fases tempranas y se expande hacia otras regiones cerebrales, contribuyendo al avance del continuo fisiopatológico de la enfermedad⁵¹.

Esta complejidad permite comprender que la alteración progresiva de la homeostasis de A β no se limita a la formación de placas, sino que puede relacionarse con eventos posteriores como disfunción sináptica, alteración de tau, neuroinflamación y neurodegeneración. Esta relación será retomada en el siguiente apartado al abordar la hipótesis de la cascada amiloide⁵¹.

2.2.3 Hipótesis de la cascada amiloide

Uno de los modelos más utilizados para explicar la fisiopatología de la EA es la hipótesis de la cascada amiloide, propuesta inicialmente por Hardy y Higgins en 1992. Este modelo plantea que el incremento en la producción, acumulación y agregación de beta-amiloide en el cerebro podría actuar como un evento temprano dentro del proceso patológico. A partir de esta alteración inicial, se favorecen otros cambios característicos de la enfermedad, como la formación de ovillos neurofibrilares, la pérdida neuronal y el deterioro progresivo de las funciones cognitivas⁵⁰.

En la actualidad, esta hipótesis no debe interpretarse como una explicación lineal o única de la enfermedad. La vía amiloide comprende distintos procesos, entre ellos la generación de A β a partir de APP, su agregación en especies solubles e insolubles, la formación de placas y su interacción con mecanismos relacionados con tau, neuroinflamación y neurodegeneración. Por ello, la cascada amiloide sigue siendo un modelo relevante para comprender la fisiopatología del Alzheimer, pero debe analizarse dentro de un contexto más amplio y multifactorial⁵¹.

La evidencia basada en biomarcadores ha reforzado la interpretación de A β como un evento temprano dentro del continuo fisiopatológico de la enfermedad. Se ha descrito una secuencia temporal en la que la alteración inicial de la vía amiloide y la propagación de especies agregadas de A β preceden a cambios posteriores relacionados con tau y neurodegeneración. No obstante, esta relación no debe entenderse como una causa absoluta, ya que los estudios reconocen que A β puede actuar como un factor facilitador o permisivo de otros procesos patológicos, más que como el único determinante de la enfermedad⁵¹.

Una de las principales limitaciones de esta hipótesis es que la reducción de A β no siempre se ha traducido en una mejoría clínica proporcional en los pacientes. Esta observación es especialmente importante para la presente investigación, ya que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide se fundamentan en la modificación de especies o A β , sin embargo, su efecto clínico puede estar condicionado por la presencia de otros

procesos fisiopatológicos ya establecidos, como alteraciones de tau, disfunción sináptica, neuroinflamación y pérdida neuronal⁵¹.

2.2.4 Proteína Tau

Tau es una proteína asociada a microtúbulos, estos son componentes del citoesqueleto neuronal que participan en el mantenimiento de la estructura celular y en el transporte axonal. En condiciones fisiológicas, la proteína tau se asocia a los microtúbulos y contribuye a su estabilidad, favoreciendo el adecuado transporte de moléculas y orgánulos dentro de la neurona. La eliminación de Tau inhibe, mientras que la sobreexpresión de tau promueve la formación de neuronas, lo que sugiere que la tau juega un papel en el alargamiento y la maduración axonal⁵².

En la EA, tau experimenta diferentes modificaciones postraduccionales, entre las cuales la hiperfosforilación es una de las más relevantes. Estas modificaciones favorecen que tau disminuya su afinidad por los microtúbulos, se desprenda de ellos y se acumule en el citoplasma neuronal. Posteriormente, tau modificada puede agregarse en especies tóxicas y formar filamentos helicoidales emparejados, los cuales se depositan como ovillos neurofibrilares dentro del soma neuronal. A diferencia del beta-amiloide, que se acumula principalmente de forma extracelular, la patología tau se caracteriza por su agregación intracelular formando enredos neurofibrilares (NFT)⁵².

Estas estructuras tau agregadas son los principales componentes de los NFT observados en los cerebros de los pacientes con Alzheimer. Una vez formados, los agregados patológicos de tau son estructuras asociadas con alteración progresiva de la función neuronal. La acumulación de tau compromete el citoesqueleto, el transporte axonal y favorece la pérdida de estabilidad neuronal. Además, se ha descrito que ciertas especies anormales de tau pueden comportarse como “semillas” que son capaces de inducir el mal plegamiento de tau normal en células vecinas, lo que contribuye a la propagación progresiva en distintas regiones cerebrales. Esta capacidad de expansión ayuda a explicar por qué la alteración de tau se relaciona estrechamente con el avance de la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en la EA³⁸.

La acumulación patológica de tau tiene importancia clínica porque se ha relacionado de manera estrecha con la pérdida sináptica, la neurodegeneración y el deterioro cognitivo. Aunque la relación exacta entre tau y disfunción sináptica aún continúa en estudio, se ha descrito que la redistribución anormal de tau desde el axón hacia las dendritas y el soma favorece la formación de oligómeros tóxicos y otras formas agregadas capaces de alterar la función neuronal. Por ello, la patología tau representa un componente central de la EA y complementa la comprensión de los mecanismos iniciados o facilitados por la vía amiloide⁵².

2.2.5 Inflamación cerebral y respuesta del Sistema Inmune

La inflamación crónica dentro del cerebro, denominada neuroinflamación, desempeña un papel importante en la fisiopatología de la EA y constituye una característica observada en pacientes con esta enfermedad. Este proceso se caracteriza por la activación de células inmunitarias del sistema nervioso central, principalmente microglía y astrocitos, así como por la liberación de mediadores proinflamatorios, como citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno. Aunque estas respuestas pueden tener inicialmente una función protectora, orientada a eliminar sustancias nocivas y mantener la homeostasis cerebral, su activación persistente puede contribuir al daño neuronal y favorecer la progresión del proceso neurodegenerativo³⁸.

En la EA, la microglía puede activarse en respuesta a la presencia de placas de A β mediante distintos receptores de superficie, entre ellos CD14, el heterodímero TLR4-TLR6, el complejo CD36-CD47- α 6 β 1-integrina y receptores tipo *scavenger*. Esta activación tiene inicialmente una finalidad protectora, ya que busca favorecer la eliminación de depósitos amiloides. Sin embargo, cuando la exposición a A β se mantiene en el tiempo, la respuesta microglial puede volverse crónica y asociarse con la liberación de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e interleucina 1 β , lo que contribuye al daño neuronal y a la progresión del proceso neurodegenerativo³⁸.

Los astrocitos también participan en la respuesta inflamatoria, estas células pueden migrar hacia las placas de A β y contribuir a su degradación, no obstante, su activación sostenida puede amplificar la neuroinflamación en conjunto con la microglía. También se

ha descrito que algunas respuestas astrocitarias pueden relacionarse con la hiperfosforilación de tau y con la activación del sistema del complemento, lo que favorece un ambiente inflamatorio persistente y mayor daño neuronal³⁸.

La respuesta inmune en la EA no se limita al sistema nervioso central. La inflamación periférica y enfermedades sistémicas como diabetes, obesidad y patologías cardiovasculares también se han relacionado con mayor neuroinflamación y riesgo de enfermedad. Estos procesos pueden afectar la integridad de la barrera hematoencefálica, facilitando la entrada de células inmunitarias periféricas y moléculas inflamatorias al tejido cerebral. De esta manera, la inflamación sistémica puede contribuir a intensificar la respuesta inflamatoria cerebral y agravar la progresión de la enfermedad³⁸.

En conjunto, la neuroinflamación debe comprenderse como un mecanismo activo dentro de la fisiopatología, y no únicamente como una consecuencia secundaria del depósito amiloide o de la neurodegeneración. La activación persistente de microglía y astrocitos puede contribuir a la eliminación de agregados proteicos en etapas iniciales, sin embargo, cuando esta respuesta se mantiene de forma crónica, favorece la liberación sostenida de mediadores inflamatorios, la disfunción sináptica y el daño neuronal. Esta interacción entre A β , tau, células gliales y mediadores inmunes refuerza la visión multifactorial de la enfermedad y permite comprender por qué las intervenciones dirigidas únicamente a la vía amiloide pueden no modificar todos los procesos patológicos implicados³⁸.

2.2.6 Influencia de factores genéticos

La influencia genética en la EA debe entenderse de forma diferenciada según el tipo de presentación clínica. En una proporción reducida de casos, esta enfermedad puede tener un origen hereditario asociado con mutaciones en APP, presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2). Estas alteraciones se relacionan principalmente con formas de inicio temprano y con cambios en la producción o acumulación de beta-amiloide. En cambio, la EA esporádica se considera más compleja, ya que no depende de una sola alteración genética, sino de la interacción entre envejecimiento, susceptibilidad genética, factores metabólicos y condiciones ambientales³⁸.

Dentro de la EA de inicio esporádico, uno de los factores genéticos más relevantes es el gen apolipoproteína E (APOE), localizado en el cromosoma 19. Este gen presenta tres alelos principales, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, de los cuales alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE $\epsilon 4$) se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Este alelo se relaciona con un aumento en la agregación de A β y una disminución en su eliminación, lo que favorece la acumulación de placas amiloides. Además, los portadores de APOE $\epsilon 4$ pueden presentar mayor neuroinflamación y daño neuronal en comparación con personas no portadoras, lo que indica que su influencia no se limita únicamente a la vía amiloide, sino que también puede participar en otros mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad³⁸.

Además de APOE, se han identificado otros genes asociados con la susceptibilidad a la enfermedad. Entre ellos, TREM2, ubicado en el cromosoma 6, que codifica un receptor inmunitario transmembrana expresado principalmente en la microglía dentro del sistema nervioso central. Su importancia se relaciona con la capacidad de la microglía para reconocer señales asociadas con daño tisular, agregados proteicos y depósitos de A β . La variante heterocigota TREM2-R47H se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de EA, aproximadamente de tres a cuatro veces. Esta relación sugiere que alteraciones en TREM2 pueden modificar la respuesta microglial frente a la patología amiloide y contribuir a la progresión del proceso neurodegenerativo⁵⁰.

Desde el punto de vista fisiopatológico, TREM2 participa en procesos relacionados con la migración, agrupamiento y activación de la microglía alrededor de las placas amiloides. Cuando esta función se altera, la microglía puede perder eficiencia para rodear y compactar los depósitos de A β , lo que favorece una respuesta inflamatoria menos controlada y una mayor acumulación amiloide. Además, algunas variantes asociadas con Alzheimer pueden afectar la expresión de TREM2, su llegada a la superficie celular, su unión a ligandos y sus vías de señalización. Por ello, TREM2 representa un ejemplo de cómo los factores genéticos pueden influir no solo en la vía amiloide, sino también en la respuesta inmune cerebral⁵⁰.

La trisomía 21, asociada con el síndrome de Down, constituye otro elemento genético relevante. En estos individuos, se ha descrito la aparición de características neuropatológicas compatibles con Alzheimer hacia la edad adulta, especialmente relacionadas con el aumento progresivo de proteínas A β y tau en el cerebro. Además, la

trisomía 21 puede favorecer procesos de neuroinflamación y acumulación de placas amiloides, lo que refuerza la relación entre factores genéticos, vía amiloide, respuesta inmune y progresión neurodegenerativa⁵⁰.

En conjunto, los factores genéticos no deben interpretarse como determinantes aislados, sino como elementos que modifican individualmente la evolución de la patología. Mientras que algunas mutaciones hereditarias pueden favorecer directamente alteraciones en la producción o acumulación de A β , otros genes actúan modulando procesos como el metabolismo lipídico, la respuesta inmune, la neuroinflamación y el aclaramiento amiloide. Esta perspectiva refuerza el carácter multifactorial de la enfermedad y permite comprender por qué la vía amiloide es una base importante⁵⁰.

2.3 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la EA ha estado orientado al control sintomático del deterioro cognitivo y funcional, más que a la modificación directa de los procesos fisiopatológicos que conducen a la neurodegeneración. Los fármacos utilizados de forma tradicional se han dirigido principalmente a compensar alteraciones neurotransmisoras asociadas con la enfermedad, en especial el déficit colinérgico y la disfunción glutamatérgica. Por ello, los AChEIs y el antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), constituyen la base del tratamiento farmacológico sintomático en distintos estadios de la enfermedad⁵¹.

Desde esta perspectiva, el tratamiento farmacológico puede organizarse inicialmente en tres abordajes: los AChEIs, el antagonista del receptor N-metil-D-aspartato y la terapia combinada. El análisis de estos tratamientos actuales permite establecer la base para comprender, posteriormente, sus principales limitaciones y el surgimiento de nuevas estrategias terapéuticas orientadas a modificar el curso de la enfermedad⁵¹.

2.3.1 Inhibidores de la acetilcolinesterasa

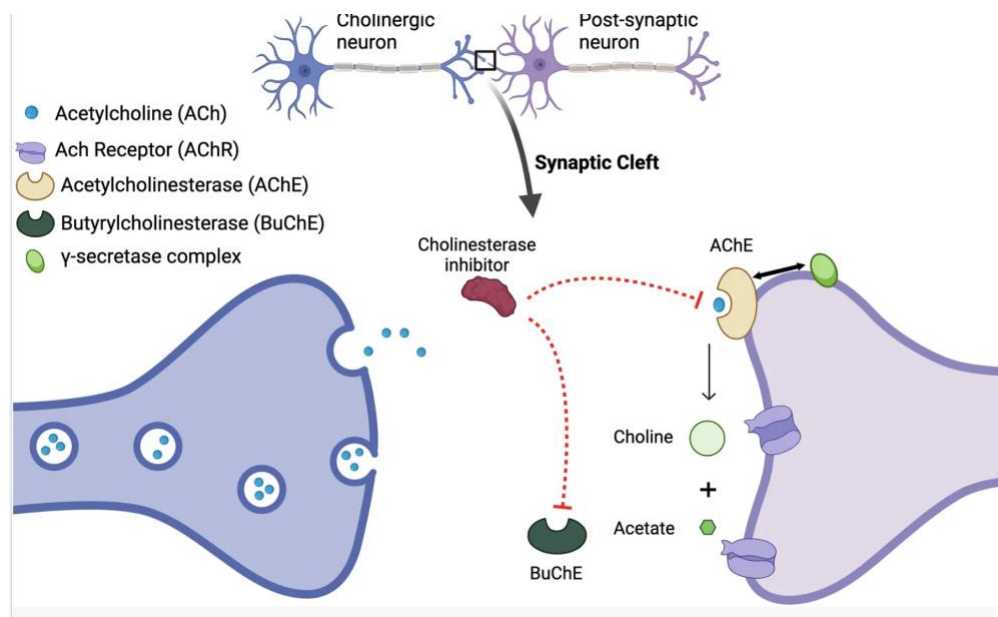
Los AChEIs constituyen una de las principales clases farmacológicas utilizadas para el tratamiento sintomático de la EA. Su uso se fundamenta en la hipótesis colinérgica, la cual relaciona parte del deterioro cognitivo con la disminución de la neurotransmisión

mediada por acetilcolina. Esta propuesta surgió a partir de observaciones en cerebros post mortem de pacientes con esta enfermedad, donde se identificó una reducción importante de la colina acetiltransferasa, enzima responsable de la síntesis de acetilcolina, en regiones relacionadas con la memoria y la cognición, como la amígdala, la corteza y el hipocampo⁵³.

Desde el punto de vista farmacológico, estos fármacos inhiben la degradación de acetilcolina en la hendidura sináptica, lo que favorece una mayor disponibilidad del neurotransmisor y mejora la transmisión colinérgica. Dentro de este grupo se encuentran donepezilo, rivastigmina y galantamina, utilizados principalmente en el manejo sintomático de la EA leve a moderada. Se ha encontrado que la adherencia del paciente con AChEIs es buena, aunque se pueden observar eventos adversos como diarrea, vómitos, náuseas y anorexia⁵³.

Las neuronas colinérgicas cumplen una función relevante en la memoria, la atención y el aprendizaje. Por ello, su degeneración contribuye a la alteración de la comunicación neuronal y al deterioro cognitivo característico de la enfermedad. Como se observa en la Figura 6, la acetilcolinesterasa (AChE), la enzima responsable de la degradación de acetilcolina se une e interactúa con presenilina-1, en el compartimento intracelular en las neuronas del SNC. Presenilina-1 tiene una interacción crucial en la producción de A β , incluida la regulación de la γ -secretasa, y su asociación con AChE presenta un vínculo colinérgico-amiloide significativo en la fisiopatología de la EA. Por lo tanto, la pérdida de la regulación de PS-1 por AChE y un aumento posterior en la actividad de la γ -secretasa aumentarán A β ⁵³.

Figura 6. Mecanismo de acción de los inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre la neurotransmisión colinérgica en la enfermedad de Alzheimer



Fuente: Figura tomada de la referencia⁵³

En cuanto a sus particularidades farmacológicas, el donepezilo está aprobado para el tratamiento de la EA leve, moderada y grave. Corresponde a una molécula derivada de la piperidina y actúa como inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, enzima encargada de degradar la acetilcolina. Al inhibir esta enzima, el donepezilo favorece una mayor permanencia de acetilcolina en la hendidura sináptica, lo que contribuye a mejorar la neurotransmisión colinérgica asociada con la memoria y cognición. Además, se ha reportado que dosis diarias de 5 a 10 mg producen una inhibición significativa de la actividad de la acetilcolinesterasa, con valores entre 63,6 % y 77,3 %⁵⁴.

Por su parte, galantamina fue aprobada para el manejo de la EA leve a moderada. Su acción farmacológica se explica por dos mecanismos principales, la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa, que aumenta la concentración de acetilcolina en las regiones afectadas, y la modulación positiva de receptores nicotínicos, lo que favorece la respuesta colinérgica. Esta doble acción puede contribuir a mejorar funciones relacionadas con la memoria y el comportamiento, especialmente por su efecto sobre neuronas colinérgicas ubicadas en regiones como el hipocampo, la corteza y el prosencéfalo⁵⁴.

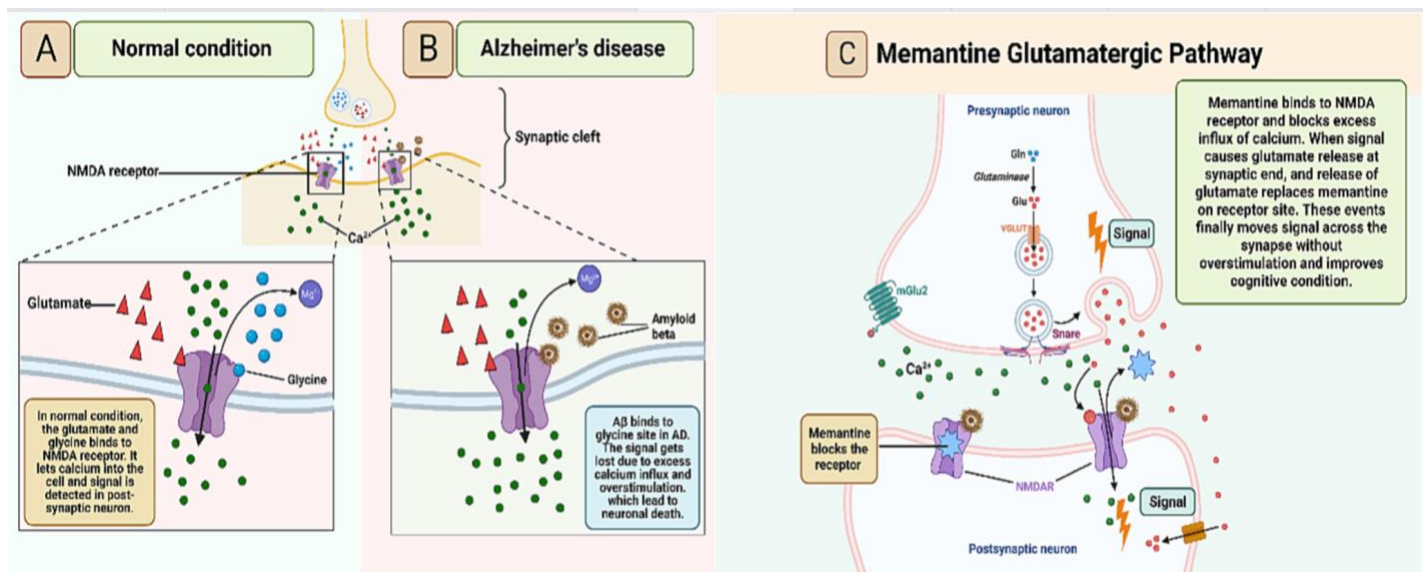
Finalmente, rivastigmina es un derivado sintético de la fisostigmina utilizado en el tratamiento sintomático de la EA leve a moderada. Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de enzimas colinesterasas presentes en la sinapsis de las neuronas colinérgicas, lo que disminuye la degradación de acetilcolina y favorece su disponibilidad sináptica. De esta manera, al igual que los otros fármacos del grupo, su efecto terapéutico se orienta a reforzar la neurotransmisión colinérgica y a contribuir al manejo de síntomas cognitivos⁵⁴.

2.3.2 Antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)

La memantina es el principal fármaco antagonista del receptor NMDA utilizado en el tratamiento sintomático de la EA. Su uso se fundamenta en la participación del glutamato, principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central, en procesos como aprendizaje, memoria y plasticidad sináptica. Sin embargo, en condiciones patológicas, la sobreestimulación de los receptores NMDA puede favorecer una entrada excesiva de calcio a la neurona, lo que contribuye a excitotoxicidad, daño neuronal y deterioro cognitivo⁵⁴.

Como podemos observar en la Figura 7, el receptor NMDA participa en la neurotransmisión glutamatérgica mediante la unión de glutamato y glicina, lo que permite una entrada regulada de calcio hacia la neurona postsináptica. En la EA, esta señalización puede alterarse por la sobreestimulación del receptor, favoreciendo una entrada excesiva de calcio y la pérdida del equilibrio neuronal, proceso asociado con excitotoxicidad y daño celular. En este contexto, la memantina actúa uniéndose al receptor NMDA y bloqueando parcialmente el ingreso excesivo de calcio, sin impedir por completo la transmisión glutamatérgica normal. De esta manera, su acción busca reducir el daño neuronal asociado con la excitotoxicidad y contribuir al manejo sintomático del deterioro cognitivo⁵⁴.

Figura 7. Mecanismo de acción de la memantina sobre la vía glutamatérgica y el receptor N-metil-D-aspartato en la enfermedad de Alzheimer



Fuente: Figura tomada de la referencia⁵⁴.

En la práctica clínica, memantina se utiliza principalmente en la EA moderada a severa, ya sea como monoterapia o en combinación con AChEIs. Aunque puede contribuir a la estabilización o mejoría parcial de síntomas cognitivos, funcionales y conductuales, su acción continúa siendo sintomática, ya que no modifica directamente la acumulación de beta-amiloide ni la patología tau. Entre los efectos adversos descritos se incluyen mareo, cefalea, estreñimiento, confusión, somnolencia y agitación, por lo que su uso debe individualizarse según las características clínicas del paciente⁵⁴.

2.3.3 Terapia combinada

La terapia combinada en la EA se basa principalmente en el uso conjunto de memantina y un inhibidor de la acetilcolinesterasa, especialmente donepezilo, en pacientes con enfermedad moderada a grave. Este abordaje parte de la idea de que la enfermedad involucra múltiples alteraciones neuroquímicas, por lo que la intervención simultánea sobre la neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica puede ofrecer mayor beneficio clínico que la monoterapia en determinados pacientes⁵⁴.

Diversos metaanálisis han estudiado la eficacia de esta combinación en comparación con la monoterapia. En general, reportan beneficios sobre parámetros cognitivos, conductuales, funcionales y sociales en pacientes con esta enfermedad. Asimismo, se ha descrito que la combinación de memantina con inhibidores de la acetilcolinesterasa puede ser más efectiva que el uso aislado de estos fármacos, aunque la magnitud del beneficio puede variar según las características del paciente, el estadio clínico y los desenlaces evaluados⁵⁴.

2.3.4 Limitaciones farmacológicas del tratamiento actual

Aunque los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina forman parte del tratamiento farmacológico actual de la EA, Singh et al.⁵⁴ señalan que persisten limitaciones relevantes en su uso clínico. Entre estas se encuentran la adherencia al tratamiento, la falta de eficacia en algunos pacientes, los efectos adversos y la polifarmacia, factores que pueden reducir la efectividad terapéutica, especialmente en adultos mayores con deterioro cognitivo. Además, la administración oral puede representar una dificultad adicional, debido al olvido progresivo propio de la enfermedad y a problemas para tragar tabletas o cápsulas.

En el caso de la terapia combinada con memantina e inhibidores de la acetilcolinesterasa, se describen beneficios clínicos en la EA moderada a grave; sin embargo, también señala desafíos asociados. Entre ellos se incluyen los efectos adversos digestivos, la mayor carga económica y la necesidad de dosificación frecuente, aspectos que pueden afectar la adherencia y la continuidad del tratamiento. Por esta razón, aunque la terapia combinada puede ofrecer ventajas frente a la monoterapia en determinados pacientes, sigue presentando limitaciones prácticas importantes para su uso sostenido⁵⁴.

2.3.5 Terapias modificadores de la enfermedad de Alzheimer

Las limitaciones del tratamiento sintomático han impulsado la búsqueda de terapias modificadoras de la enfermedad, orientadas a intervenir mecanismos fisiopatológicos vinculados con la progresión del Alzheimer. A diferencia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina, cuyo efecto se dirige principalmente al manejo de

síntomas, estas estrategias buscan actuar sobre procesos asociados con la neurodegeneración, como la acumulación de beta-amiloide, la alteración de la proteína tau, la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial y el deterioro de la función sináptica³⁸.

El desarrollo de estas terapias responde a la naturaleza multifactorial de la enfermedad, en la cual participan diferentes vías patológicas de manera simultánea. Por esta razón, se han investigado intervenciones dirigidas a reducir la agregación de A β y tau, modular la neuroinflamación, mejorar la función mitocondrial y favorecer procesos relacionados con neurogénesis y función sináptica. Entre estas estrategias se incluyen inmunoterapias, vacunas, terapia génica, terapia celular, terapias hormonales y otros enfoques emergentes³⁸.

Dentro de este escenario, las terapias anti-amiloide han adquirido especial relevancia, debido a que se enfocan en uno de los principales marcadores patológicos de la enfermedad. Estas estrategias incluyen la reducción de la producción de A β , la inhibición de su agregación y el uso de inmunoterapia para favorecer su depuración³⁸.

2.4 Anticuerpos monoclonales anti-amiloide

Con base en la hipótesis amiloide, en las últimas décadas se han desarrollado terapias dirigidas a disminuir la producción de beta-amiloide o favorecer su depuración cerebral. Entre ellas, los anticuerpos monoclonales anti-A β han destacado por su capacidad para reconocer distintas especies de beta-amiloide. Sin embargo, sus resultados clínicos han sido variables, algunos anticuerpos evaluados previamente, como bapineuzumab, solanezumab, crenezumab y gantenerumab no demostraron beneficios consistentes, moléculas más recientes como aducanumab, lecanemab y donanemab mostraron efectos clínicos significativos, aunque con diferencias importantes en eficacia, seguridad y trayectoria regulatoria⁵³.

El interés farmacológico de estos anticuerpos radica en que no todos reconocen la misma forma de A β ni producen el mismo perfil de respuesta. Algunos se dirigen

principalmente a formas monoméricas, mientras que otros presentan mayor afinidad por oligómeros, protofibrillas, fibrillas o placas amiloides. Esta especificidad condiciona sus fundamentos farmacodinámicos, su capacidad de depuración amiloide, sus resultados clínicos y también sus riesgos de seguridad. Por ello, en los siguientes apartados se describen sus bases farmacodinámicas y la evolución desde anticuerpos de primera generación hacia moléculas de segunda generación⁵³.

2.4.1 Fundamentos farmacodinámicos de los Anticuerpos monoclonales anti-amiloide

Dos de las principales características patológicas de la EA son las placas de beta-amiloide y los agregados de proteína tau, los cuales se asocian con la progresión neurodegenerativa de la enfermedad. Actualmente, el desarrollo de terapias anti-amiloide representa una estrategia relevante, ya que busca intervenir uno de los mecanismos centrales implicados en la fisiopatología del Alzheimer. Los anticuerpos monoclonales se dirigen a diferentes formas del amiloide y exhiben actividad a través de vías selectivas⁵⁴.

Una vez que alcanzan el sistema nervioso central, estos anticuerpos pueden unirse a agregados de A β mediante su región Fab, responsable del reconocimiento antigénico. Posteriormente, el complejo formado entre el anticuerpo y el beta-amiloide puede ser reconocido por la microglía a través de receptores Fc, lo que favorece la fagocitosis y eliminación del material amiloide. Este mecanismo representa una de las vías propuestas para explicar la depuración de A β inducida por anticuerpos monoclonales anti-amiloide. Además, permite comprender por qué la especificidad del anticuerpo frente a distintas especies de A β puede influir en su perfil farmacodinámico y en su posible respuesta clínica⁵⁴.

Un aspecto clave en la farmacodinamia de estos anticuerpos es que no todos reconocen la misma especie de A β . Algunas moléculas presentan mayor afinidad por formas solubles, como monómeros, oligómeros o protofibrillas, mientras que otras se unen preferentemente a formas agregadas, fibrillas o placas amiloides ya establecidas. Esta diferencia en el blanco molecular puede influir en la forma en que cada anticuerpo promueve la depuración de A β , así como en su eficacia clínica y perfil de seguridad. Por

ello, la especificidad frente a distintas especies amiloides constituye un elemento central para comprender las diferencias entre los anticuerpos⁵³.

Además de la depuración mediada por microglía, se han descrito mecanismos complementarios. Uno de ellos plantea que los anticuerpos pueden favorecer la disolución de agregados proteicos y su eliminación desde el cerebro. Otro mecanismo corresponde al denominado efecto de sumidero periférico, en el cual los anticuerpos presentes en la circulación periférica se unen a especies de A β y modifican el equilibrio entre el compartimento cerebral y el periférico, promoviendo la salida de beta-amiloide desde el sistema nervioso central. En conjunto, estas vías contribuyen a la reducción de la carga amiloide; sin embargo, la magnitud del beneficio clínico puede variar según el anticuerpo evaluado, la especie de A β reconocida y el estadio de la enfermedad⁵⁴.

2.4.2 Primera generación

Los anticuerpos monoclonales anti-amiloide de primera generación representaron los primeros intentos clínicos de aplicar inmunización pasiva contra A β en la EA. En esta etapa se incluyen anticuerpos como bapineuzumab, solanezumab y crenezumab, los cuales fueron desarrollados para evaluar si la reducción de especies de A β podría traducirse en un beneficio clínico sobre el deterioro cognitivo. Sin embargo, los resultados obtenidos no demostraron beneficios consistentes, lo que limitó su continuidad como alternativas terapéuticas⁵³.

Bapineuzumab fue uno de los primeros anticuerpos anti-A β evaluados en estudios clínicos avanzados. Este anticuerpo se dirigía al extremo N-terminal de A β y, aunque logró reducir algunos biomarcadores relacionados con amiloide y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo, no produjo una mejoría cognitiva significativa. Además, fue uno de los primeros anticuerpos asociados con anomalías de imagen relacionadas con amiloide, especialmente las anomalías imagenológicas relacionadas con amiloide con edema o efusión (ARIA-E, por sus siglas en inglés, *amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusion*), lo que evidenció la importancia de evaluar la seguridad de estas terapias desde sus primeras etapas de desarrollo⁵³.

Solanezumab y crenezumab también formaron parte de los anticuerpos evaluados en esta etapa. Solanezumab se caracterizó por su afinidad hacia formas monoméricas de A β , mientras que crenezumab fue desarrollado como una molécula altamente homóloga a solanezumab. No obstante, ambos anticuerpos presentaron resultados clínicos insuficientes para consolidarse como tratamientos efectivos. Estos hallazgos sugieren que la selección del blanco molecular, el estadio de la enfermedad y la magnitud del efecto clínico son elementos determinantes para valorar la utilidad terapéutica de los anticuerpos anti-amiloide⁵³.

2.4.3 Segunda generación

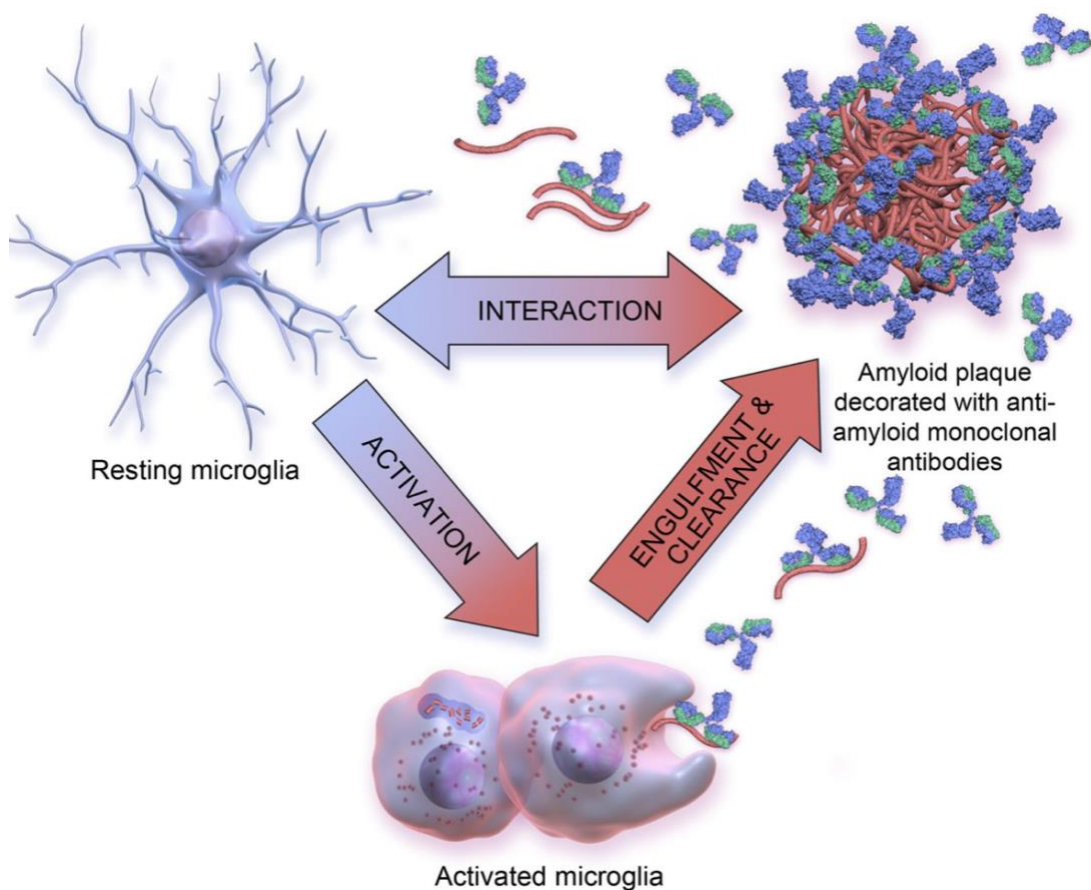
La experiencia acumulada con los primeros anticuerpos monoclonales anti-A β mostró que esta estrategia terapéutica tenía potencial, pero también limitaciones importantes. A diferencia de la inmunización activa, la inmunización pasiva mediante anticuerpos monoclonales permite administrar títulos de anticuerpos más controlados y suspender el tratamiento ante eventos adversos. Sin embargo, sus principales inconvenientes son la necesidad de administraciones repetidas y el alto costo asociado con su producción. A pesar de que los ensayos clínicos iniciales estuvieron marcados por fracasos y resultados difíciles de interpretar, estos estudios recientes aportan información relevante sobre el blanco amiloide, la seguridad y el diseño de tratamientos posteriores⁵⁵.

El desarrollo reciente de anticuerpos monoclonales anti-amiloide se ha orientado hacia moléculas capaces de reducir de forma marcada la carga cerebral de A β , principalmente evaluada mediante PET con trazadores amiloides. Estos tratamientos se han estudiado sobre todo en pacientes con EA temprana, incluyendo deterioro cognitivo leve y demencia leve, con confirmación de patología amiloide. Este cambio es relevante porque diferencia estos ensayos de los estudios iniciales, en los cuales no siempre se confirmaba adecuadamente la presencia del blanco terapéutico antes de iniciar la intervención⁵⁶.

Aunque estos anticuerpos comparten el objetivo general de disminuir la carga amiloide, no son equivalentes entre sí. Estos fármacos difieren en la especie de A β que reconocen, la frecuencia de administración, los esquemas de titulación, la necesidad de

monitoreo mediante RM y el riesgo de anomalías de imagen relacionadas con amiloide. En términos generales, aducanumab presenta afinidad por agregados fibrilares, lecanemab se dirige principalmente a protofibrillas, mientras que donanemab y remternetug reconocen formas de A β con piroglutamato presentes en placas amiloides. Estas diferencias justifican que cada molécula sea analizada de forma individual en cuanto a farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad⁵⁶.

Figura 8. Interacción entre anticuerpos monoclonales anti-amiloide, placas amiloides y microglía para la depuración de beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer



Fuente: Figura tomada de la referencia⁵⁶.

Como se observa en la Figura 8, los anticuerpos monoclonales anti-amiloide se unen a los depósitos de A β presentes en las placas amiloides. Esta unión facilita la interacción con la microglía, la cual pasa de un estado de reposo a un estado activado y participa en la captación y depuración del material amiloide. De esta forma, la figura

representa el mecanismo por el cual estos anticuerpos pueden contribuir a reducir la carga de placas de beta-amiloide en el cerebro⁵⁶.

Aducanumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G subclase 1 (IgG1) dirigido contra formas agregadas de A β , con mayor afinidad por agregados fibrilares que por monómeros. En los estudios fase III EMERGE y ENGAGE se observaron resultados discordantes: EMERGE mostró beneficio en el desenlace primario con dosis altas, mientras que ENGAGE no alcanzó sus objetivos clínicos principales. Aunque ambos estudios evidenciaron reducción de A β mediante PET, la interpretación del beneficio clínico fue compleja. Además, el tratamiento se asoció con anomalías de imagen relacionadas con amiloide, especialmente ARIA-E y las anomalías imagenológicas relacionadas con amiloide con hemosiderina (ARIA-H, por sus siglas en inglés, *amyloid-related imaging abnormalities-hemosiderin*), con mayor frecuencia en el grupo de dosis alta⁵⁶.

Lecanemab, desarrollado inicialmente como BAN2401, se caracteriza por su unión preferente a protofibrillas de A β . En el estudio fase III CLARITY AD, realizado en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve por EA y confirmación de patología amiloide, este anticuerpo redujo la carga amiloide cerebral y mostró menor deterioro clínico frente a placebo a los 18 meses. Lecanemab fue aprobado inicialmente por vía acelerada y posteriormente recibió aprobación completa, apoyada en los resultados clínicos y de biomarcadores del estudio fase III⁵⁶.

Donanemab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra A β con piroglutamato presente en placas amiloides. En los estudios este anticuerpo mostró una reducción importante de placas amiloides y resultados clínicos favorables en EA temprana. En TRAILBLAZER-ALZ 2 se reportó menor deterioro clínico en comparación con placebo, junto con efectos sobre desenlaces cognitivos y funcionales. Sin embargo, también se observaron eventos de ARIA-E y ARIA-H, por lo que su utilidad debe valorarse considerando tanto el beneficio clínico como el perfil de seguridad⁵⁶.

Gantenerumab también forma parte de los anticuerpos anti-amiloide de desarrollo reciente, aunque su programa clínico no logró consolidarse como tratamiento aprobado. Esta molécula reconoce regiones N-terminales y centrales del péptido A β y fue diseñada para favorecer la eliminación de placas mediante mecanismos celulares mediados por

microglía. A pesar de que mostró reducción de carga amiloide en algunos estudios, los ensayos fase III GRADUATE I y II no alcanzaron sus desenlaces clínicos principales, por lo que el programa de desarrollo fue terminado. Este caso evidencia que la reducción de A β , por sí sola, no garantiza un beneficio clínico suficiente⁵⁶.

Remternetug representa una molécula más reciente dentro de esta línea terapéutica. Al igual que donanemab, se dirige a A β con piroglutamato y su desarrollo se orienta a la eliminación de placas amiloides. En estudios fase I produjo reducciones importantes de carga amiloide medidas por PET, y que se encuentra en evaluación en estudios fase III en pacientes con EA sintomática temprana. Su desarrollo refleja la continuidad de la investigación hacia anticuerpos con mayor especificidad por formas modificadas de A β y con posibles mejoras en eficacia, seguridad o conveniencia terapéutica⁵⁶.

Estos anticuerpos representan una etapa más avanzada de la inmunoterapia anti-amiloide. Su desarrollo se caracteriza por el uso de biomarcadores para confirmar la presencia de patología amiloide, la selección de pacientes en fases tempranas, la búsqueda de una reducción suficiente de placas y la vigilancia sistemática de ARIA. No obstante, deben analizarse de forma individual, ya que sus diferencias en blanco molecular, eficacia clínica, seguridad, vía de administración y necesidades de monitoreo condicionan su aplicabilidad terapéutica⁵⁶.

2.5 Evidencias clínicas

Tras casi dos décadas sin la incorporación de nuevas terapias farmacológicas para la EA, en los últimos años se han observado avances relevantes en el desarrollo y aprobación de terapias modificadoras de la enfermedad. Los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, como aducanumab y lecanemab, han representado un cambio importante en la investigación terapéutica, al mostrar la posibilidad de intervenir procesos patológicos relacionados con la progresión de la enfermedad. Este cambio ha desplazado parcialmente el enfoque tradicional, centrado principalmente en el manejo sintomático, hacia estrategias dirigidas a blancos biológicos específicos, como la acumulación de β -amiloide, especialmente en etapas tempranas como el deterioro cognitivo leve y la demencia leve asociada a Alzheimer⁵⁷.

En la revisión Cummings et al. identificaron una actividad clínica amplia, con 164 ensayos activos y 127 fármacos en investigación. Dentro de este panorama, una parte

importante de los medicamentos evaluados corresponde a terapias modificadoras de la enfermedad, entre ellas agentes biológicos como los anticuerpos monoclonales. Este contexto permite comprender que los anti-amiloides no constituyen intervenciones aisladas, sino parte de una línea terapéutica más amplia que busca intervenir procesos biológicos relacionados con la progresión del Alzheimer, aunque con distintos mecanismos de acción y diferentes niveles de evidencia clínica⁵⁷.

Los avances obtenidos con estos anticuerpos también han influido en la forma en que se diseñan e interpretan los estudios clínicos. La experiencia acumulada con estas terapias ha contribuido a establecer la importancia de combinar criterios clínicos con biomarcadores para seleccionar pacientes, confirmar la presencia de patología amiloide y valorar la respuesta al tratamiento. De esta manera, la evaluación clínica de estos medicamentos no puede limitarse únicamente a la reducción de placas amiloides, sino que debe considerar si los cambios biológicos observados se acompañan de efectos medibles sobre la progresión cognitiva y funcional del paciente⁵⁷.

2.5.1 Variables de la evaluación clínica

La evaluación clínica de los anticuerpos monoclonales anti-amiloides requiere considerar tanto la respuesta biológica al tratamiento como su posible efecto sobre la evolución del paciente. En el desarrollo reciente de terapias modificadoras de la enfermedad, los biomarcadores han adquirido relevancia para confirmar la presencia de patología amiloide y dar seguimiento a la respuesta terapéutica. No obstante, la interpretación clínica de estos medicamentos no puede depender únicamente de la reducción de la carga amiloide, ya que el objetivo terapéutico es determinar si dicha modificación se acompaña de cambios medibles en la progresión cognitiva y funcional de la enfermedad⁵⁷.

Esta integración entre biomarcadores y desenlaces clínicos se observa en ensayos fase III como CLARITY-AD. En un estudio, van Dyck et al. evaluaron lecanemab en pacientes con EA temprana, incluyendo deterioro cognitivo leve o demencia leve, con confirmación de amiloide mediante PET o líquido cefalorraquídeo. La variable primaria fue el cambio desde el inicio hasta los 18 meses en CDR-SB, mientras que las variables secundarias incluyeron carga amiloide por PET, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, versión de 14 ítems (ADAS-Cog14), la puntuación compuesta de la

EA (ADCOMS, por sus siglas en inglés, *Alzheimer's Disease Composite Score*) y la escala Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL)⁵⁵.

Estas variables permiten valorar dimensiones complementarias de la enfermedad. CDR-SB se utiliza para estimar la progresión clínica global, la ADAS-Cog14 se orienta a la valoración cognitiva, el ADCOMS integra componentes sensibles para etapas tempranas de Alzheimer y la ADCS-MCI-ADL permite observar cambios en actividades de la vida diaria en pacientes con deterioro cognitivo leve. De esta forma, el análisis de los ensayos no se limita a comprobar un efecto farmacodinámico, sino que busca relacionarlo con manifestaciones clínicas observables en el paciente⁵⁵.

Por tanto, las variables de evaluación clínica constituyen una base necesaria para interpretar la evidencia sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide. Su utilidad radica en que permiten diferenciar entre una respuesta biológica, como la disminución de placas amiloides, y un beneficio clínico medible en términos cognitivos, funcionales o globales. Esta distinción es importante para analizar posteriormente los ensayos fase III y los resultados de eficacia de esta clase farmacológica⁵⁵.

2.5.2 Ensayos clínicos fase III

Los ensayos clínicos fase III representan una etapa clave, debido a que permite evaluar la respuesta terapéutica en poblaciones más amplias y durante periodos de seguimiento definidos. En el caso de las terapias modificadoras de la enfermedad, estos estudios buscan determinar si la intervención farmacológica sobre procesos patológicos específicos puede traducirse en cambios clínicos relevantes para el paciente. En la revisión, Cummings, et al⁵⁷. identificaron 48 ensayos fase III que evaluaban 32 fármacos, lo que evidencia la relevancia de esta fase dentro del desarrollo clínico actual de medicamentos para Alzheimer.

En el grupo de anticuerpos monoclonales anti-amiloide, los ensayos fase III han sido determinantes para sustentar la evidencia clínica disponible y orientar las decisiones regulatorias. Entre los estudios más relevantes se encuentran EMERGE y ENGAGE para aducanumab, CLARITY-AD para lecanemab y TRAILBLAZER-ALZ 2 para donanemab. Estos ensayos permiten comparar aspectos metodológicos importantes,

como el tamaño de muestra, la duración del seguimiento, el criterio primario de evaluación y el resultado principal observado⁵⁶.

Tabla 2. Comparación de ensayos clínicos fase III de anticuerpos monoclonales anti-amiloide en enfermedad de Alzheimer según diseño, desenlace primario, resultado clínico y estado regulatorio

Ensayo clínico	Fármaco	Fechas del estudio	Participantes	Duración	Criterio primario	Resultado	Estado regulatorio
EMERGE	Aducanumab	15/09/2015 a 05/08/2019	1.638	78 semanas	Cambio desde el inicio hasta la semana 78 en CDR-SB	Alcanzó el criterio primario en el grupo de dosis alta, con menor deterioro clínico frente a placebo	Aprobación acelerada por FDA en 2021, desarrollo y comercialización discontinuados por Biogen en 2024
ENGAGE	Aducanumab	13/08/2015 a 08/08/2019	1.647	78 semanas	Cambio desde el inicio hasta la semana 78 en CDR-SB	No alcanzó el criterio primario ni los principales criterios secundarios	Aprobación acelerada por FDA en 2021, posteriormente discontinuado por Biogen en 2024
CLARITY-AD	Lecanemab	27/03/2019 a 27/09/2022	1.795	18 meses	Cambio desde el inicio hasta los 18 meses en CDR-SB	Mostró menor deterioro cognitivo y funcional frente a placebo, junto con reducción de marcadores amiloides	Aprobado por la FDA en 2023 mediante conversión de aprobación acelerada a aprobación tradicional
TRAILBLAZER-ALZ 2	Donanemab	19/06/2020 al 14/04/2023	1.736	76 semanas	Cambio desde el inicio hasta la semana 76 en <i>Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale</i> (iADRS)	Mostró reducción significativa del deterioro clínico frente a placebo	Aprobado por FDA en 2024
GRADUATE I	Gantenerumab	06/06/2018 a 17/02/2023	985	116 semanas	Cambio desde el inicio hasta la semana 116 en CDR-SB	No alcanzó el criterio primario de desacelerar el deterioro clínico	No aprobado, desarrollo discontinuado tras resultados negativos

GRADUATE II	Gantenerumab	22/08/2018 a 28/11/2022	980	116 semanas	Cambio desde el inicio hasta la semana 116 en CDR-SB	No alcanzó el criterio primario de desacelerar el deterioro clínico	No aprobado, desarrollo discontinuado tras resultados negativos
A4 Study	Solanezumab	28/02/2014 a 08/06/2023	1.169	240 semanas	Cambio desde el inicio hasta la semana 240 en la escala Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC), utilizada para evaluar cambios cognitivos en personas cognitivamente normales con evidencia de acumulación amiloide cerebral.	No mostró desaceleración significativa del deterioro cognitivo frente a placebo	No aprobado
TRAILRUNNER-ALZ 1	Remternetug	En investigación fase III	1.667	52 semanas de periodo principal, con extensión	Evaluación de seguridad y eficacia en la EA temprana sintomática	Sin resultados fase III definitivos publicados en artículo revisado por pares	Sigue en investigación fase III

Fuente: Tomado de la referencia^{57,58,59,60,61,62}.

Como se observa en la tabla 2, los ensayos fase III de anticuerpos monoclonales anti-amiloide no muestran un comportamiento clínico uniforme, aunque comparten el mismo enfoque general dirigido al β -amiloide. Las diferencias en población estudiada, duración del seguimiento, variable primaria y resultado principal hacen necesario analizar cada fármaco de manera individual. Esto es importante porque la pertenencia a una misma clase terapéutica no implica necesariamente la misma magnitud de beneficio clínico ni el mismo grado de respaldo dentro del desarrollo farmacoterapéutico⁵⁶.

En el caso de aducanumab, los estudios EMERGE y ENGAGE reflejan una de las principales dificultades en la interpretación de la evidencia clínica de los anticuerpos anti-amiloide. Ambos ensayos evaluaron el mismo fármaco, tuvieron un diseño metodológico similar y utilizaron el cambio en CDR-SB como criterio primario. Sin embargo, sus resultados fueron contradictorios, ya que EMERGE alcanzó el criterio primario con la dosis alta, mientras que ENGAGE no demostró un beneficio clínico significativo frente a placebo. Esta inconsistencia hizo que la interpretación de la eficacia de aducanumab fuera más compleja y contribuyó a que este medicamento se mantuviera como uno de los casos más discutidos dentro de esta clase farmacológica⁵⁸.

En el ensayo clínico CLARITY-AD, se evaluó lecanemab, el cual presentó resultados más consistentes en pacientes con EA temprana. El estudio mostró una menor progresión clínica frente a placebo, medida principalmente mediante el cambio en CDR-SB a los 18 meses. Además, se reportaron resultados favorables en variables secundarias cognitivas, funcionales y biomarcadores, lo que permitió relacionar la reducción de la carga amiloide con cambios clínicos medibles en la evolución de la enfermedad⁵⁹.

En TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab también demostró una desaceleración significativa del deterioro clínico en pacientes con EA temprana sintomática. A diferencia de otros estudios, este ensayo utilizó como variable primaria la iADRS, es una medida clínica que integra componentes cognitivos y funcionales para evaluar la progresión de la EA en pacientes en etapas tempranas. Los resultados mostraron un efecto favorable frente a placebo, lo que fortaleció la evidencia clínica de donanemab dentro del grupo de anticuerpos anti-amiloide con resultados fase III positivos⁶⁰.

En los estudios GRADUATE I y GRADUATE II, gantenerumab no logró demostrar una desaceleración clínica significativa frente a placebo, a pesar de estar dirigido contra el β -amiloide. Estos resultados son relevantes porque muestran que la modificación del blanco amiloide no necesariamente se traduce en un beneficio clínico suficiente. Por tanto, gantenerumab representa un ejemplo de la necesidad de diferenciar entre efecto biológico sobre amiloide y eficacia clínica observable en el paciente⁶¹.

Por otro lado, A4 Study evaluó solanezumab en una población con EA preclínica, lo que lo diferencia de los estudios realizados en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve. A pesar del seguimiento prolongado, el ensayo no mostró una

desaceleración significativa del deterioro cognitivo frente a placebo. Este resultado sugiere que el momento de intervención, la población seleccionada y las características del anticuerpo pueden influir de manera importante en los resultados clínicos⁶².

Remternetug, por su parte, puede interpretarse de forma distinta, ya que continúa dentro del desarrollo clínico fase III y aún no cuenta con resultados definitivos publicados en artículos revisados. Por esta razón, su inclusión en la tabla permite reconocer que el desarrollo de anticuerpos anti-amiloide continúa activo, pero su eficacia clínica todavía no puede compararse directamente con la de los anticuerpos que ya cuentan con resultados fase III publicados⁵⁷.

En conjunto, la revisión de estos ensayos muestra que la eficacia clínica de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide es variable en los estudios. Algunos como CLARITY-AD y TRAILBLAZER-ALZ 2, aportaron resultados favorables, mientras que otros, como ENGAGE, GRADUATE I/II y A4, no demostraron un beneficio clínico suficiente. Por ello, la interpretación de estos medicamentos debe considerar el fármaco específico, el diseño del ensayo, la población estudiada, la variable primaria utilizada y la magnitud del efecto observado. Estos aspectos permiten avanzar hacia el análisis de los resultados de eficacia de manera más detallada⁵⁶.

2.5.3 Resultados de eficacia

Los resultados de eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide deben interpretarse dentro de un cambio importante en el abordaje farmacológico. A diferencia de los tratamientos sintomáticos tradicionales, como los inhibidores de la colinesterasa y la memantina, estos anticuerpos se orientan a intervenir un componente biológico de la enfermedad mediante la reducción de β -amiloide. Por ello, su beneficio clínico no se plantea como una reversión del deterioro ya establecido, sino como una desaceleración de la progresión en pacientes con EA temprana. El beneficio promedio observado con esta clase terapéutica se ha estimado como una reducción aproximada del 25% al 40% en el deterioro cognitivo, dependiendo de la escala utilizada en los ensayos clínicos⁵⁶.

En el estudio EMERGE, aducanumab mostró un resultado favorable en el grupo de dosis alta. El ensayo alcanzó el criterio primario medido por el cambio en CDR-SB a la semana 78, con una diferencia de -0,39 puntos frente a placebo, equivalente a una

reducción aproximada del 22% en el deterioro clínico. Este resultado sugirió un posible efecto de aducanumab sobre la progresión de la enfermedad en pacientes con Alzheimer temprano, aunque su interpretación quedó condicionada por los hallazgos del estudio paralelo ENGAGE⁵⁸.

En ENGAGE, también se evaluó aducanumab bajo un diseño similar, pero los resultados no confirmaron el beneficio observado en EMERGE. En este ensayo, la dosis alta no alcanzó el criterio primario, ya que la diferencia frente a placebo en CDR-SB fue mínima y no demostró eficacia clínica significativa. Esta falta de concordancia entre dos estudios fase III del mismo programa clínico limitó la solidez de la evidencia de aducanumab y explica parte de la controversia relacionada con su eficacia⁵⁸.

En CLARITY-AD, lecanemab presentó resultados clínicos más consistentes en pacientes con EA temprana. A los 18 meses, el cambio en CDR-SB fue de 1,21 puntos en el grupo tratado y de 1,66 puntos en el grupo placebo, con una diferencia de -0,45 puntos, es decir, los pacientes tratados con lecanemab siguieron presentando deterioro clínico, pero este avance fue menor que en los pacientes que recibieron placebo. Este hallazgo representó una desaceleración aproximada del 27% del deterioro clínico. Además, el estudio reportó resultados favorables en variables secundarias cognitivas, funcionales y de biomarcadores, lo que fortaleció la relación entre la reducción de amiloide y el efecto clínico observado⁵⁹.

En TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab demostró una desaceleración significativa de la progresión clínica en pacientes con EA temprana sintomática. El estudio utilizó como variable primaria la iADRS, una escala integrada que valora componentes cognitivos y funcionales. En la población con carga tau baja o intermedia, donanemab redujo el deterioro clínico en 35,1% frente a placebo a la semana 76, mientras que en la población combinada la reducción fue de 22,3%. Esto respalda la eficacia clínica de donanemab, aunque también muestran que la magnitud del efecto puede variar según las características biológicas de los pacientes incluidos⁶⁰.

En los estudios GRADUATE I y GRADUATE II, gantenerumab mostró una reducción de la carga amiloide cerebral, sin embargo, este efecto no se acompañó de una desaceleración clínica significativa frente a placebo. El criterio de eficacia evaluado mediante CDR-SB a la semana 116 no evidenció un beneficio clínico suficiente, lo que limita la interpretación terapéutica del fármaco. Este resultado es relevante porque refuerza que la disminución del biomarcador amiloide no garantiza necesariamente un cambio clínico favorable en la progresión de la enfermedad⁶¹.

En el A4 Study, solanezumab fue evaluado en una población con EA preclínica, conformada por personas con evidencia de acumulación amiloide cerebral, pero sin deterioro clínico manifiesto. El estudio exploró si intervenir en una fase preclínica de la enfermedad podía retrasar la aparición o progresión del deterioro cognitivo. Sin embargo, después de un seguimiento prolongado de 240 semanas, no se observó una diferencia significativa frente a placebo en el Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC), una medida clínica utilizada para evaluar cambios cognitivos sutiles en personas cognitivamente normales con evidencia biológica de patología amiloide. Este resultado sugiere que intervenir en etapas muy tempranas no es suficiente por sí solo para asegurar eficacia clínica, y que el tipo de anticuerpo, el blanco amiloide específico y la población seleccionada pueden influir en los desenlaces observados⁶².

A partir de estos estudios, se observa que la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide no depende únicamente de actuar sobre el β -amiloide, sino de que esa intervención se traduzca en cambios clínicos medibles y relevantes para el paciente. Los ensayos con resultados favorables apoyan la posibilidad de desacelerar la progresión en EA temprana, mientras que los estudios sin efecto clínico significativo muestran las limitaciones de asumir un beneficio terapéutico solo por modificar un biomarcador. Por ello, el análisis de eficacia debe considerar la magnitud del efecto, la escala utilizada, la etapa de la enfermedad y la consistencia de los resultados antes de valorar su aplicabilidad clínica⁵⁶.

2.5.4 Limitaciones y controversias

Una de las principales limitaciones de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide se relaciona con la magnitud real del beneficio clínico observado en los ensayos. Aunque algunos estudios han mostrado diferencias estadísticamente favorables frente a placebo, la discusión se centra en si esas diferencias son suficientemente relevantes para el paciente y su funcionalidad cotidiana. Al analizar los estudios disponibles, los cambios en cognición o función no superaron la diferencia mínima clínicamente importante para las escalas evaluadas. Esto plantea una controversia importante, ya que una diferencia estadística no siempre equivale a un beneficio clínico claramente perceptible para el paciente o sus cuidadores⁶³.

Esta limitación se observa incluso en anticuerpos con resultados favorables o con aprobación regulatoria. Según el metaanálisis de Ebell et al.⁶³, las diferencias frente a placebo en CDR-SB fueron de 0,43 puntos para lecanemab, 0,18 puntos para aducanumab y 0,59 puntos para donanemab después de aproximadamente 18 meses de tratamiento. Estos valores se encuentran por debajo del umbral considerado como diferencia mínima clínicamente importante para esta escala, estimado entre 1 y 2 puntos. Por tanto, aunque estos medicamentos pueden desacelerar el deterioro, la magnitud del efecto clínico continúa siendo uno de los principales puntos de debate.

Otra controversia relevante es la relación entre reducción de β -amiloide y beneficio clínico. La evidencia disponible muestra que algunos anticuerpos logran modificar biomarcadores amiloides, pero no necesariamente producen cambios clínicos suficientes. Esto ha generado discusión sobre el uso de la carga amiloide como criterio sustituto para valorar eficacia terapéutica, especialmente cuando la mejoría en biomarcadores no se acompaña de diferencias clínicas relevantes. Desde esta perspectiva, la eficacia de los anticuerpos anti-amiloide no puede asumirse únicamente por su efecto farmacodinámico, sino que debe confirmarse mediante desenlaces cognitivos y funcionales significativos para el paciente⁶³.

Además del beneficio clínico limitado, el balance riesgo-beneficio representa una preocupación importante. Los anticuerpos monoclonales anti-amiloide se asocia con un

aumento de eventos adversos como ARIA-E y ARIA-H, incluyendo casos sintomáticos. Aunque la seguridad se desarrolla con mayor detalle en el apartado siguiente, este aspecto forma parte de la controversia general porque obliga a valorar si una desaceleración modesta del deterioro justifica la exposición a riesgos clínicos, monitoreo por RM y seguimiento especializado⁶³.

La aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica también presenta limitaciones. Los estudios incluidos en el análisis utilizaron confirmación de patología amiloide mediante PET o análisis de líquido cefalorraquídeo, recursos que no siempre forman parte de la atención clínica rutinaria en todos los sistemas de salud. Además, los ensayos reportaron cambios promedio en escalas cognitivas y funcionales, pero no siempre informaron cuántos pacientes alcanzaron una diferencia clínicamente significativa de manera individual. Esto dificulta trasladar los resultados de los ensayos a decisiones clínicas concretas para pacientes específicos⁶³.

Finalmente, el costo de estos medicamentos y los requisitos de monitoreo agregan otra dimensión a la controversia. El tratamiento con anticuerpos anti-amiloide implica no solo el costo del fármaco, sino también la necesidad de evaluación diagnóstica especializada, administración intravenosa, resonancias magnéticas periódicas y vigilancia de eventos adversos. Por ello, la incorporación de estas terapias exige valorar no solo la eficacia estadística observada en los ensayos, sino también su relevancia clínica, seguridad, factibilidad de implementación y sostenibilidad dentro de cada sistema de salud⁶³.

2.6 Seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide

La seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide constituye un aspecto central para valorar su uso clínico en la EA. Aunque estos medicamentos representan un cambio terapéutico al actuar sobre la carga de β -amiloide y contribuir a la desaceleración del deterioro en etapas tempranas, su utilización exige analizar cuidadosamente el balance entre beneficio esperado y riesgo potencial. Por ello, la decisión terapéutica no depende únicamente de la eficacia observada en los ensayos, sino también de la selección adecuada del paciente y de la posibilidad de realizar un seguimiento seguro durante el tratamiento⁵⁶.

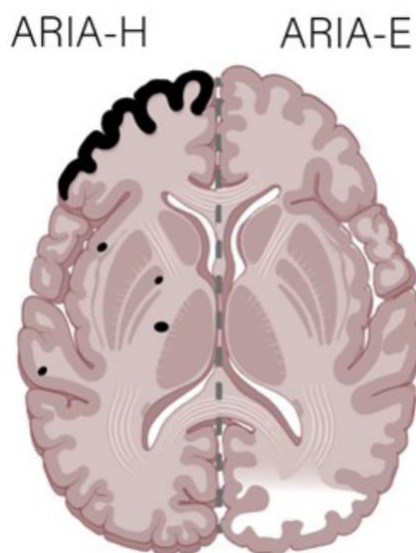
Dentro del perfil de seguridad de esta clase terapéutica, las alteraciones relacionadas con amiloide, conocidas como ARIA, constituyen el evento adverso de mayor importancia clínica. Estas alteraciones pueden presentarse como ARIA-E, asociada con edema o efusión, y ARIA-H, relacionada con microhemorragias o depósitos de hemosiderina. Su relevancia radica en que pueden aparecer durante el tratamiento, incluso en pacientes sin síntomas evidentes, por lo que requieren vigilancia imagenológica y criterios claros para decidir la continuidad, suspensión temporal o modificación del tratamiento⁵⁶.

2.6.1 Alteraciones relacionadas con amiloide: ARIA-E y ARIA-H

Las alteraciones relacionadas con amiloide, conocidas como ARIA, corresponden a hallazgos imagenológicos identificados principalmente mediante RM en pacientes tratados con terapias anti-amiloide. El término surgió a partir de anomalías observadas en ensayos de inmunoterapia contra β -amiloide, en los cuales se detectaron cambios como edema y microhemorragias cerebrales durante el seguimiento. Posteriormente, estas alteraciones fueron clasificadas como ARIA-E, cuando predominan edema o efusión, y ARIA-H, cuando se observan microhemorragias o depósitos de hemosiderina. Esta clasificación resulta importante porque permite diferenciar los tipos de alteración, orientar su vigilancia y establecer decisiones clínicas durante el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-amiloide⁶⁴.

El mecanismo de ARIA se ha relacionado con la interacción entre la eliminación de β -amiloide y la fragilidad vascular cerebral asociada a la angiopatía amiloide cerebral. En este contexto, la movilización de depósitos amiloides por efecto de los anticuerpos puede aumentar transitoriamente la carga sobre las vías de drenaje perivascular y favorecer procesos inflamatorios en la pared vascular. Como consecuencia, puede alterarse la integridad de la barrera hematoencefálica, permitiendo la salida de líquido hacia el parénquima o el espacio leptomeníngeo, lo que se manifiesta como ARIA-E, o la extravasación de componentes sanguíneos, que se expresa como ARIA-H⁶⁴.

Figura 9. Manifestaciones radiológicas de ARIA-H y ARIA-E asociadas al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-amiloide



Fuente: Figura tomada de la referencia⁶⁵.

Como se observa en la figura 9, desde el punto de vista imagenológico, ARIA-E se identifica principalmente mediante secuencias de RM sensibles a edema, como T2-FLAIR, donde puede observarse edema parenquimatoso o efusión sulcal. En cambio, ARIA-H se detecta mediante secuencias sensibles a productos hemáticos, como T2* GRE o SWI, y se manifiesta como microhemorragias o siderosis superficial, los cuales reflejan la presencia de pequeños depósitos de sangre o hemosiderina en el tejido cerebral o en la superficie cortical. Esta diferenciación es importante porque cada tipo de ARIA tiene características radiológicas distintas y puede influir en el tratamiento con estos fármacos⁶⁴.

La relevancia de ARIA radica en que puede presentarse de forma asintomática o sintomática. Muchos casos se identifican únicamente por RM de control, mientras que otros pueden acompañarse de manifestaciones neurológicas que obligan a modificar, suspender temporalmente o interrumpir el tratamiento. Por esta razón, ARIA constituye el principal evento de seguridad asociado a los anticuerpos monoclonales anti-amiloide y justifica la necesidad de protocolos de monitoreo imagenológico durante el uso de estas terapias⁶⁴.

2.6.2 Otros eventos adversos asociados al tratamiento

Además de las alteraciones relacionadas con amiloide, los anticuerpos monoclonales anti-amiloide pueden producir eventos adversos asociados a su administración intravenosa. Entre estos eventos se encuentran las reacciones relacionadas con la infusión, que pueden aparecer durante la administración del medicamento o poco después de finalizar la administración. Estas reacciones pueden manifestarse con fiebre, escalofríos, síntomas similares a gripe, náuseas, vómitos, cefalea, cambios en la presión arterial, dificultad respiratoria o disminución de la oxigenación. Aunque muchas pueden ser leves o moderadas, requieren vigilancia durante la administración y capacidad de intervención clínica en caso necesario⁵⁶.

En el ensayo CLARITY-AD, lecanemab presentó reacciones relacionadas con la infusión como uno de los eventos adversos relevantes del tratamiento y en el caso de donanemab, el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 también reportó eventos adversos relacionados con la administración, incluyendo reacciones de infusión y reacciones de hipersensibilidad. Este resultado es importante porque estos medicamentos se administran de forma repetida, por lo que la tolerabilidad durante la infusión puede influir en la continuidad terapéutica. Aunque el principal evento de seguridad de esta clase continúa siendo ARIA, las reacciones de infusión muestran que la administración del fármaco también requiere condiciones clínicas adecuadas, personal capacitado y seguimiento posterior a cada aplicación^{59,60}.

Desde una perspectiva práctica, estos eventos adversos implican que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide no pueden considerarse tratamientos de administración simple. Su uso requiere espacios adecuados para infusión, personal entrenado para reconocer reacciones adversas y educación al paciente y cuidador sobre síntomas que pueden aparecer después de la administración. Esto es especialmente importante en adultos mayores, quienes pueden presentar comorbilidades o mayor vulnerabilidad ante complicaciones relacionadas con el tratamiento⁵⁶.

2.6.3 Factores de riesgos para ARIA

El riesgo de desarrollar alteraciones relacionadas con amiloide no depende únicamente del anticuerpo utilizado, sino también de características propias del paciente y de la forma en que se administra el tratamiento. Los factores asociados con mayor riesgo

incluyen la intensidad de exposición al anticuerpo, el estado de portador del alelo APOE $\epsilon 4$ y la presencia de microhemorragias previas al inicio de la terapia. Estos elementos son importantes porque pueden reflejar una mayor susceptibilidad vascular cerebral y, por tanto, una mayor probabilidad de presentar ARIA durante el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-amiloide⁶⁴.

La exposición al medicamento es uno de los factores relacionados con la aparición de ARIA, especialmente cuando se utilizan dosis más altas o durante las primeras etapas del tratamiento. Por esta razón, en varios ensayos se han empleado esquemas de titulación o aumento progresivo de dosis, con el propósito de reducir el riesgo asociado a una exposición rápida al anticuerpo. Este aspecto muestra que la seguridad del tratamiento no depende sólo de seleccionar adecuadamente al paciente, sino también de la manera en que se inicia y se ajusta la terapia⁶⁴.

El genotipo APOE $\epsilon 4$ representa uno de los factores individuales más relevantes. Según Cogswell et al.⁶⁴, las personas portadoras de este alelo, en especial las homocigotas, presentan mayor riesgo de ARIA, posiblemente por una mayor carga de amiloide vascular y menor integridad de los vasos cerebrales antes del tratamiento. Por ello, conocer este factor puede ayudar a estimar el riesgo individual y orientar el seguimiento, aunque su interpretación debe acompañarse de una adecuada explicación al paciente y a su cuidador⁶⁴.

Los hallazgos en la RM basal también son fundamentales para valorar el riesgo antes de iniciar el tratamiento. La presencia de microhemorragias lobares o siderosis superficial puede sugerir angiopatía amiloide cerebral o mayor fragilidad vascular, lo que aumenta la posibilidad de presentar eventos relacionados con ARIA. Por esta razón, la evaluación imagenológica previa permite identificar pacientes que podrían requerir mayor vigilancia o incluso no ser candidatos adecuados para este tipo de terapia⁶⁴.

El riesgo específico de ARIA se relaciona más con alteraciones vinculadas al depósito amiloide vascular que con factores vasculares tradicionales como hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia o aterosclerosis. Esto no significa que dichas comorbilidades carezcan de importancia en la valoración general del paciente, sino que el riesgo particular de ARIA parece depender principalmente de la angiopatía amiloide cerebral, los hallazgos hemorrágicos previos y la susceptibilidad genética⁶⁴.

2.6.4 Monitoreo y seguimiento

El monitoreo de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe iniciar antes de la administración del medicamento. La RM basal permite identificar hallazgos previos, como microhemorragias o siderosis superficial, como anteriormente se mencionó, pueden aumentar el riesgo de eventos adversos durante el tratamiento. Además, esta imagen inicial sirve como punto de comparación para interpretar cambios posteriores y diferenciar alteraciones nuevas asociadas al tratamiento⁶⁴.

Durante el seguimiento, la RM seriada permite detectar alteraciones subclínicas que podrían ignorarse si solo se consideran los síntomas del paciente. Por esta razón, el monitoreo no debe interpretarse como una medida opcional, sino como parte del uso seguro de estas terapias. La comparación entre estudios consecutivos ayuda a determinar si los hallazgos son nuevos, si han progresado o si se han estabilizado, información necesaria para decidir la continuidad del tratamiento⁶⁴.

El seguimiento no debe limitarse a la realización de imágenes, sino que también requiere valorar el estado clínico del paciente. La presencia o ausencia de síntomas es importante para decidir si el tratamiento puede continuar, debe suspenderse temporalmente o debe interrumpirse. En los protocolos descritos, los hallazgos imagenológicos se interpretan junto con la condición clínica del paciente, ya que una ARIA leve y asintomática no tiene la misma implicación que una ARIA moderada, severa o sintomática⁶⁴.

La comunicación entre el equipo clínico y radiológico es esencial para el manejo seguro de estos tratamientos. Los informes de resonancia deben describir de forma clara la presencia, localización y severidad de ARIA, debido a que esta información puede modificar la siguiente dosis o la continuidad del medicamento. Por ello, el monitoreo requiere protocolos institucionales, reportes estructurados y acceso oportuno a estudios de imagen, especialmente durante las primeras etapas del tratamiento⁶⁴.

El seguimiento debe incluir educación al paciente y a su cuidador sobre la importancia de reportar síntomas neurológicos nuevos, como cefalea, confusión, mareos, alteraciones visuales o cambios en el estado mental. Aunque muchos casos de ARIA pueden ser asintomáticos, la aparición de síntomas requiere valoración clínica e imagenológica temprana. De esta manera, el monitoreo de los anticuerpos anti-amiloide

debe entenderse como un proceso continuo que combina RM, evaluación clínica y comunicación entre profesionales de salud⁶⁴.

2.7 Aspectos regulatorios en países desarrollados

La regulación de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en países desarrollados se ha formulado en un contexto de transición terapéutica. Cummings, et al.⁵⁶ señalan que aducanumab y lecanemab recibieron aprobación acelerada por parte de la FDA para pacientes con EA temprana y patología β -amiloide demostrada. Además, indican que lecanemab obtuvo posteriormente aprobación completa, apoyada en datos clínicos y biomarcadores de un estudio fase III. Este proceso refleja que la evaluación regulatoria de estos medicamentos no se limita a su capacidad para reducir placas amiloides, sino que también considera si dicha reducción se acompaña de cambios clínicos medibles y de condiciones de uso seguro.

El caso de aducanumab muestra una de las principales controversias regulatorias de esta clase farmacológica. La aprobación por la FDA de este anticuerpo se basó en un desenlace sustituto considerado razonablemente probable de predecir beneficio clínico, debido a su capacidad para eliminar agregados amiloides cerebrales. Sin embargo, el medicamento no fue aprobado por otras agencias, como la EMA y Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), al considerar que no existía evidencia suficiente de que los beneficios clínicos superaran los riesgos del tratamiento. Esta diferencia evidencia que las agencias regulatorias pueden asignar distinto peso a los biomarcadores, los desenlaces clínicos y el balance beneficio-riesgo⁶⁵.

Con lecanemab y donanemab, la discusión regulatoria se ha orientado hacia una valoración más integrada entre eficacia, seguridad y criterios de selección. Estos fármacos demostraron una desaceleración del deterioro cognitivo y funcional en los pacientes; no obstante, también destacan que el beneficio clínico es modesto y que persisten retos relacionados con seguridad, acceso a biomarcadores, elegibilidad en la práctica real y costo-efectividad. Por ello, su posible uso clínico requiere condiciones estrictas y no debe interpretarse como una autorización para tratar a cualquier paciente con demencia⁶⁵.

Desde esta perspectiva, los aspectos regulatorios de los anticuerpos anti-amiloide no se limitan a la aprobación del medicamento. También implican definir la población candidata, confirmar la presencia de patología amiloide, garantizar el monitoreo por RM

y valorar la capacidad del sistema de salud para manejar eventos adversos como ARIA. Esta visión resulta importante porque permite conectar la experiencia internacional con el análisis posterior de pertinencia para Costa Rica, donde la incorporación de estas terapias dependería no solo de la evidencia clínica disponible, sino también de condiciones diagnósticas, regulatorias, económicas y asistenciales propias⁶⁵.

2.7.1 Aprobación y criterios regulatorios

La aprobación de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en países desarrollados ha seguido un proceso progresivo, influido por los resultados de los ensayos clínicos fase III, la reducción de biomarcadores amiloides y la valoración del balance beneficio-riesgo. Lecanemab fue aprobado por la FDA en 2023 y donanemab en 2024, posteriormente, en la Unión Europea, la Comisión Europea aprobó la comercialización de lecanemab en abril de 2025 y la de donanemab en septiembre de 2025. Esta secuencia refleja que estas terapias han pasado a formar parte del escenario regulatorio internacional, aunque bajo una evaluación cuidadosa de su eficacia, seguridad y población candidata⁶⁶.

Un aspecto relevante es que la aprobación de estos medicamentos no se ha orientado a cualquier paciente con demencia, sino a personas con EA en fases tempranas. El documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología señala que los tratamientos con anticuerpos anti-amiloide deben restringirse a pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve debida a EA, con confirmación biológica del depósito de amiloide. El criterio regulatorio no se basa únicamente en el diagnóstico clínico, sino también en la demostración de la diana terapéutica sobre la cual actúa el medicamento⁶⁶.

El caso de aducanumab constituye un antecedente importante para comprender el proceso regulatorio de esta clase farmacológica. Aunque este medicamento recibió aprobación acelerada por la FDA en 2021 con base en la reducción de agregados amiloides, su desarrollo y comercialización fueron posteriormente discontinuados en 2024 debido a las controversias sobre su efectividad, su alto costo y las dificultades asociadas a su uso clínico. Esto demuestra que la autorización inicial de un fármaco innovador no garantiza necesariamente su consolidación en la práctica clínica, especialmente cuando persisten dudas sobre la magnitud del beneficio y la viabilidad de implementación⁶⁵.

En la Unión Europea, los criterios regulatorios han incorporado restricciones adicionales relacionadas con la seguridad. Según el consenso español, siguiendo las recomendaciones europeas, la homocigosis APOE ϵ 4 constituye un criterio de exclusión para recibir lecanemab o donanemab, debido al mayor riesgo de alteraciones relacionadas con amiloide. Por ello, la aprobación europea no solo delimita la indicación por etapa clínica de la enfermedad, sino que también incorpora criterios genéticos, diagnósticos e imagenológicos orientados a reducir riesgos durante el tratamiento⁶⁶.

En el Reino Unido, la experiencia con lecanemab permite diferenciar entre aprobación regulatoria, elegibilidad clínica y acceso real al tratamiento. En este caso lecanemab fue aprobado en agosto de 2024 para adultos con deterioro cognitivo leve o demencia leve debida a EA, siempre que fueran heterocigotos o no portadores de APOE ϵ 4. Sin embargo, al momento del artículo, el medicamento no se encontraba financiado por el sistema estatal en Reino Unido e Irlanda. Es decir, la autorización de un anticuerpo anti-amiloide no garantiza por sí sola su incorporación amplia en la práctica clínica, ya que también se requiere definir rutas diagnósticas, criterios de elegibilidad, capacidad de monitoreo y condiciones de acceso⁶⁷.

En Asia, China muestra que la incorporación de anticuerpos monoclonales anti-amiloide también ha comenzado a trasladarse a escenarios de práctica clínica real. Lecanemab fue introducido en China en 2024 y evaluado en un estudio multicéntrico con pacientes con EA, en el cual el tratamiento se administró cada dos semanas y se acompañó de confirmación de patología amiloide, RM basal, seguimiento cognitivo, biomarcadores plasmáticos y vigilancia de eventos adversos. La expansión internacional de estas terapias no depende únicamente de la disponibilidad del fármaco, sino también de la capacidad para seleccionar pacientes, confirmar el diagnóstico, monitorear la respuesta y detectar complicaciones como ARIA o reacciones relacionadas con la infusión⁶⁸.

Desde una perspectiva latinoamericana, se señala que los beneficios clínicos de lecanemab y donanemab son modestos y que su implementación enfrenta desafíos relacionados con acceso a biomarcadores, seguridad, costo-efectividad, disponibilidad de especialistas, infraestructura para infusión y monitoreo por RM. Esta visión es relevante para países de ingresos medios, porque permite reconocer que la decisión regulatoria no puede separarse de la capacidad real del sistema de salud para seleccionar, tratar y vigilar adecuadamente a los pacientes⁶⁵.

La experiencia internacional muestra que la aprobación regulatoria de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide no equivale a una utilización amplia o indiscriminada. Su incorporación requiere definir criterios de selección, confirmar biológicamente la patología amiloide, valorar factores de riesgo, garantizar monitoreo por RM y contar con centros capaces de administrar el tratamiento y manejar eventos adversos. Esta relación entre aprobación, acceso y capacidad de implementación resulta fundamental para analizar posteriormente la pertinencia de estas terapias en Costa Rica⁶⁶.

2.7.2 Requisitos para su utilización

El uso clínico de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide requiere una selección estricta de los pacientes candidatos. Estos tratamientos están restringidos a personas con deterioro cognitivo leve o demencia leve debida a EA, es decir, en fases iniciales de la enfermedad. Además, el cuadro clínico debe estar respaldado por síntomas cognitivos progresivos, evidencia objetiva de deterioro cognitivo y valoración funcional, de manera que el tratamiento no se indique en pacientes con demencia moderada o avanzada ni en personas sin síntomas clínicos⁶⁶.

Un requisito fundamental para la utilización de estos medicamentos es la confirmación biológica de patología amiloide. La presencia de amiloidosis cerebral debe demostrarse mediante biomarcadores validados, como PET con trazador de amiloide o marcadores en LCR, principalmente las razones $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ o $A\beta_{42}/p\text{-tau181}$. En el Alzheimer, el $A\beta_{42}$ tiende a disminuir en LCR porque se deposita en el cerebro formando placas. El $A\beta_{40}$ se usa como comparación para ajustar la producción total de amiloide. Entonces, una razón $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ baja puede sugerir depósito cerebral de amiloide. Esta condición es importante porque los anticuerpos anti-amiloide actúan sobre una diana específica; por tanto, la presencia de síntomas cognitivos por sí sola no es suficiente para justificar el tratamiento si no se confirma el depósito de β -amiloide⁶⁶.

La evaluación previa al tratamiento también debe incluir la identificación de factores que aumentan el riesgo de eventos adversos. En el contexto europeo, la homocigosis APOE $\epsilon 4$ constituye un criterio de exclusión para recibir lecanemab o donanemab, debido a su relación con mayor riesgo de ARIA. Por esta razón, disponer del genotipo APOE es necesario para valorar si el paciente puede ser candidato al tratamiento,

pero su realización debe acompañarse de información clara sobre el motivo de la prueba, el riesgo asociado y las implicaciones familiares del resultado⁶⁶.

Otro requisito indispensable es la RM basal. Los pacientes potencialmente candidatos deben realizarse una resonancia cerebral dentro de los seis meses previos al inicio del tratamiento, con el fin de descartar hallazgos que aumenten el riesgo de complicaciones, como microhemorragias, macrohemorragias, siderosis superficial, edema vasogénico o signos compatibles con angiopatía amiloide cerebral. La tomografía computarizada no se considera adecuada para sustituir la resonancia, ya que no permite detectar y monitorizar de forma suficiente las alteraciones relacionadas con amiloide⁶⁶.

Además de los requisitos diagnósticos, la utilización de estos medicamentos exige condiciones asistenciales específicas. El documento de la Sociedad Española de Neurología recomienda que la prescripción, administración y monitorización se realicen en centros hospitalarios con unidades de trastornos cognitivos, equipo multidisciplinar, enfermería entrenada en administración intravenosa, profesionales capacitados para evaluación cognitiva y acceso a neurorradiología. También se requieren instalaciones para infusión, capacidad para manejar reacciones adversas y circuitos de atención urgente ante complicaciones neurológicas⁶⁶.

La utilización de anticuerpos anti-amiloide debe incluir un proceso de decisión compartida entre el equipo médico, el paciente y su familia o cuidador. Los pacientes deben recibir información comprensible sobre los beneficios esperados, las limitaciones del tratamiento, los riesgos potenciales, las pruebas necesarias y el seguimiento requerido. Este punto es relevante porque estos medicamentos no curan la enfermedad, sino que buscan desacelerar su progresión, y su uso implica visitas periódicas, infusiones, resonancias de control y vigilancia de eventos adversos⁶⁶.

En conjunto, los aspectos regulatorios internacionales y los requisitos de utilización descritos evidencian que la aprobación de lecanemab y donanemab requieren confirmación biológica de la patología amiloide, selección estricta del paciente, resonancia magnética basal y de seguimiento, monitoreo de eventos adversos, infraestructura para infusión, personal capacitado y un proceso de decisión compartida. Por tanto, la pertinencia de estas terapias para Costa Rica debe analizarse desde una perspectiva más amplia que la aprobación en países desarrollados, considerando si el

sistema nacional cuenta con las condiciones diagnósticas, asistenciales, regulatorias, farmacovigilantes, económicas y éticas necesarias para sostener un uso seguro, racional y equitativo.

2.8 Pertinencia para una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica

La pertinencia de una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe analizarse tomando en cuenta que la EA continúa siendo una condición poco investigada a nivel nacional. Fornaguera, et al.¹⁵ señalan que la producción científica costarricense sobre esta enfermedad ha sido limitada y que, frente al envejecimiento poblacional, se requiere fortalecer la investigación, el trabajo interdisciplinario y la organización de servicios especializados. La discusión sobre nuevas terapias no puede plantearse únicamente desde la disponibilidad del medicamento, sino también desde la capacidad del país para generar evidencia local, establecer protocolos y organizar una atención adecuada para los pacientes con deterioro cognitivo.

Desde una perspectiva latinoamericana, la incorporación de terapias anti-amiloide plantea retos que van más allá de la eficacia demostrada en ensayos clínicos. El uso de estos medicamentos exige confirmación de patología amiloide, acceso a RM, disponibilidad de especialistas, centros de infusión, vigilancia de seguridad, evaluación de costos y criterios de acceso. Por esta razón, en Costa Rica una actualización farmacoterapéutica debe entenderse como una posibilidad condicionada por la capacidad diagnóstica, la infraestructura de monitoreo, el marco regulatorio, la sostenibilidad sanitaria y la intervención farmacéutica en el seguimiento del paciente⁶⁵.

2.8.1 Capacidad diagnóstica actual para la enfermedad de Alzheimer

En Costa Rica, la capacidad diagnóstica para la EA puede analizarse a partir de la Norma Nacional de Atención a Personas Adultas con Deterioro Cognitivo y Demencia, ya que este documento establece un manejo definido para estas condiciones dentro del ambiente de salud público. La norma indica que la atención puede realizarse en consulta médica individual, unidades de memoria y clínicas de memoria, estas últimas conformadas por equipos multidisciplinarios especializados para la evaluación, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de personas con problemas cognitivos y

demencia. Esto permite reconocer que el país cuenta con una ruta general para valorar clínicamente el deterioro cognitivo y orientar el diagnóstico de demencia⁶⁹.

La misma norma menciona que, según la condición del paciente y las posibilidades de cada centro, se pueden utilizar estudios complementarios como pruebas de laboratorio, estudios de gabinete, neuroimagen estructural, RM, líquido cefalorraquídeo, estudios genéticos y evaluaciones neuropsicológicas especializadas. Esto muestra que el abordaje nacional no se limita únicamente a la evaluación clínica básica, sin embargo, al depender de la disponibilidad de cada centro, no se puede asumir que todos estos recursos estén presentes de forma uniforme en el sistema de salud⁶⁹.

En el caso de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, el diagnóstico requerido es más específico que el diagnóstico clínico convencional de demencia. Las recomendaciones de uso apropiado de lecanemab indican que los pacientes candidatos deben presentar EA temprana, ya sea como deterioro cognitivo leve o demencia leve, y además contar con confirmación de patología amiloide mediante PET amiloide o biomarcadores en líquido cefalorraquídeo. Por eso, el punto clave para Costa Rica no sería solo diagnosticar demencia, sino valorar si estas pruebas pudieran integrarse en una ruta diagnóstica clara para seleccionar de forma adecuada a los pacientes que realmente podrían recibir este tipo de tratamiento⁷⁰.

2.8.2 Infraestructura disponible para el monitoreo terapéutico

La infraestructura para el monitoreo terapéutico de anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe analizarse principalmente a partir del riesgo de alteraciones relacionadas con amiloide. La RM es necesaria tanto para valorar la elegibilidad del paciente como para detectar ARIA durante el tratamiento. Además, recomiendan secuencias específicas, como T2-FLAIR para identificar ARIA-E y T2* GRE o SWI para detectar ARIA-H, así como métodos estandarizados de adquisición e informe radiológico. Esto implica que el monitoreo no depende únicamente de contar con equipos de resonancia, sino también de disponer de protocolos, personal entrenado y capacidad para comparar estudios durante el seguimiento⁶⁴.

El tratamiento de estos anticuerpos implica infusiones intravenosas cada dos semanas, RM basal y controles antes de infusiones específicas, además de vigilancia clínica ante síntomas sugestivos de ARIA. También destacan la importancia de que los servicios de emergencia, radiología, farmacia y atención clínica conozcan que el paciente recibe un anticuerpo anti-amiloide, debido a que ARIA puede confundirse con otras condiciones neurológicas agudas. Desde esta perspectiva, para Costa Rica el monitoreo terapéutico debería considerarse como un proceso institucional coordinado, y no como una actividad aislada posterior a la administración del medicamento⁶⁷.

La implementación de terapias anti-amiloide enfrenta retos relacionados con la disponibilidad de especialistas, acceso a RM, centros de infusión, seguimiento de seguridad y sostenibilidad del proceso terapéutico. Estas condiciones pueden limitar el acceso y obligan a definir criterios claros para seleccionar pacientes y centros capaces de administrar y monitorear el tratamiento. Este planteamiento es pertinente para Costa Rica, ya que la eventual incorporación de estos anticuerpos requeriría valorar si el seguimiento pudiera centralizarse en establecimientos con neurología o geriatría especializada, radiología capacitada, servicios de infusión y rutas de atención ante eventos adversos⁶⁵.

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) cuenta con una red hospitalaria organizada en hospitales nacionales, especializados, regionales y periféricos, lo que podría constituir una base asistencial para definir centros de referencia en caso de una eventual incorporación de anticuerpos monoclonales anti-amiloide. Sin embargo, esta red hospitalaria por sí sola no permite asumir que exista una infraestructura específica para el monitoreo de estas terapias, por lo que sería necesario valorar la disponibilidad real de servicios especializados, rutas de referencia y coordinación entre niveles de atención⁷¹.

En este sentido, Costa Rica tendría que valorar si puede garantizar una infraestructura especializada y coordinada para el monitoreo terapéutico, debido a que estos anticuerpos no solo requieren la administración del medicamento, sino también RM oportuna, lectura especializada de hallazgos compatibles con ARIA, centros de infusión, respuesta ante eventos adversos y protocolos claros de seguimiento. Su posible

implementación debería analizarse desde un modelo de centros de referencia, y no como una intervención de uso amplio desde el inicio⁶⁵.

2.8.3 Marco regulatorio para el uso de anticuerpos monoclonales anti-amiloide en Costa Rica

En Costa Rica, la eventual comercialización de anticuerpos monoclonales anti-amiloide tendría que iniciar con el registro sanitario ante el Ministerio de Salud. Esta institución indica que el registro de medicamentos se realiza de manera virtual, tiene una vigencia de cinco años y que los requisitos varían según la naturaleza del producto, incluyendo la categoría de medicamentos biológicos y biotecnológicos. Por lo tanto, antes de considerar su uso clínico en el país, sería necesario verificar si estos medicamentos cuentan con registro sanitario vigente, cuál indicación fue autorizada y en qué condiciones podrían utilizarse⁷².

Al tratarse de anticuerpos monoclonales, estos medicamentos deberían analizarse dentro del marco regulatorio de los medicamentos biológicos. El Reglamento Técnico RTCR 440:2010 establece los requisitos para la inscripción y control de medicamentos biológicos de uso humano, tanto nacionales como importados, y señala que el Ministerio de Salud debe velar porque los productos biológicos comercializados en el país sean de calidad, seguros y eficaces. Este aspecto es importante porque los anticuerpos anti-amiloide son terapias complejas, por lo que su regulación no debería limitarse a autorizar el producto, sino también a asegurar condiciones adecuadas de control, seguimiento y vigilancia posterior⁷².

La farmacovigilancia también sería un componente necesario en caso de que estos medicamentos llegaran a utilizarse en Costa Rica. El Centro Nacional de Farmacovigilancia dispone del sistema Noti-FACEDRA para la notificación en línea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano que se comercialicen o utilicen en el país. En el caso de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, es relevante por la necesidad de documentar eventos adversos, comunicar hallazgos de seguridad y fortalecer el seguimiento después de la autorización sanitaria⁷³.

En el ámbito de la Caja Costarricense de Seguro Social, la disponibilidad de un medicamento no dependería únicamente de que cuente con registro sanitario nacional. La

normativa institucional establece que el Comité Central de Farmacoterapia participa en la selección de medicamentos, en la elaboración de la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) y en la aprobación de productos no incluidos en dicha lista. Por esta razón, una eventual incorporación de anticuerpos monoclonales anti-amiloide en el sistema público requeriría una valoración farmacoterapéutica institucional, considerando su eficacia, seguridad, costo, criterios de uso y capacidad real de seguimiento⁷⁴.

2.8.4 Implicaciones económicas y sostenibilidad sanitaria

Las implicaciones económicas de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide deben analizarse junto con la magnitud real del beneficio clínico que ofrecen. Los autores proponen que estas terapias sean evaluadas inicialmente en centros de referencia seleccionados antes de una aprobación amplia en los sistemas de salud público o privado, con el fin de validar su efectividad, seguridad y costo-efectividad en condiciones reales. En Costa Rica la actualización farmacoterapéutica no debería basarse únicamente en la aprobación internacional del medicamento, sino en una valoración cuidadosa de su beneficio clínico, viabilidad económica y posible impacto sobre la equidad de acceso⁶⁵.

Desde una perspectiva farmacoeconómica, en Estados Unidos evaluaron costo-efectividad de aducanumab y donanemab en pacientes con EA temprana. El estudio concluyó que, con los precios considerados, estos tratamientos no serían costo-efectivos en comparación con la atención estándar. Sin embargo, este resultado no descarta su valor terapéutico, sino que muestra que su incorporación depende de varios factores, como la magnitud del beneficio clínico, el costo del medicamento, la duración del tratamiento y la posibilidad de seleccionar adecuadamente a los pacientes. Para Costa Rica, evidencia que una eventual actualización farmacoterapéutica no debería basarse solo en la aprobación internacional de estos medicamentos, sino también en una evaluación económica propia que considere la sostenibilidad del sistema de salud⁷⁵.

En el caso específico de lecanemab, realizaron un análisis de costo-efectividad con un modelo de Markov desde la perspectiva del sistema sanitario estadounidense. El modelo incluyó costos del medicamento, administración intravenosa, atención ambulatoria, hospitalización y manejo de ARIA, lo que permite observar que el impacto económico del tratamiento va más allá del precio anual del fármaco. Aunque lecanemab

mostró mayor valor económico que aducanumab, los autores concluyeron que, a precios actuales, ninguno fue costo-efectivo frente a la atención estándar. Por esto, una actualización farmacoterapéutica nacional debería acompañarse de análisis propios de costo-efectividad e impacto presupuestario, considerando costos del medicamento, administración, seguimiento, manejo de eventos adversos y capacidad real del sistema para sostener el tratamiento⁷⁶.

Estos análisis permiten reconocer que el costo económico se relaciona directamente con los requisitos clínicos y de seguridad ya mencionados. La confirmación diagnóstica, las infusiones periódicas, las resonancias de seguimiento, el manejo de ARIA y la vigilancia de eventos adversos generan una carga adicional para el sistema de salud. Por tanto, una eventual incorporación en Costa Rica tendría que plantearse con criterios estrictos de selección, centros definidos de atención, protocolos de monitoreo y una evaluación clara de equidad de acceso, para evitar que una terapia de alto costo desplace recursos necesarios para otras áreas prioritarias del sistema sanitario⁶⁵.

2.8.5 Intervención farmacéutica en la selección, dispensación y seguimiento de anticuerpos monoclonales anti-amiloide

La intervención farmacéutica en el uso de anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe entenderse como parte del proceso de atención y no solo como la dispensación del medicamento. En Costa Rica, el perfil profesional del farmacéutico general incluye funciones relacionadas con el análisis de la receta, información al paciente, almacenamiento adecuado, reporte de reacciones adversas, promoción del uso racional y seguro de los medicamentos, documentación de la intervención y seguimiento farmacoterapéutico. Estas funciones son importantes en una eventual actualización farmacoterapéutica, porque los anticuerpos anti-amiloide son tratamientos complejos, de alto costo y con riesgos clínicos que requieren acompañamiento continuo⁷⁷.

En la selección del paciente, el farmacéutico no sustituye la valoración médica ni el diagnóstico especializado, pero sí puede aportar desde la revisión farmacoterapéutica. Las recomendaciones de uso apropiado de lecanemab indican que los pacientes candidatos deben tener EA temprana, confirmación de patología amiloide y capacidad

para cumplir con infusiones, resonancias y evaluaciones clínicas. Además, recomiendan no utilizar lecanemab en pacientes que requieren anticoagulantes, por el riesgo de hemorragia. Por esta razón, el farmacéutico podría contribuir revisando medicamentos concomitantes, posibles riesgos de seguridad y condiciones que puedan afectar la adherencia al seguimiento⁷⁰.

En la dispensación y administración, estos medicamentos tampoco deberían manejarse como tratamientos convencionales. Lecanemab se administra por vía intravenosa cada dos semanas, con dosis ajustada por peso, y puede asociarse con reacciones relacionadas con la infusión. En este caso, la intervención farmacéutica podría orientarse a verificar la dosis indicada, revisar condiciones de almacenamiento y preparación, asegurar la trazabilidad del medicamento biológico y coordinar con enfermería y el equipo médico los aspectos necesarios para una administración segura⁷⁰.

El seguimiento farmacoterapéutico tendría un papel central por el perfil de seguridad de estas terapias. Los anticuerpos monoclonales anti-amiloide pueden producir eventos adversos que requieren vigilancia, desde la farmacia, el seguimiento podría incluir educación al paciente y al cuidador sobre signos de alerta, revisión de medicamentos concomitantes durante el tratamiento, refuerzo de la importancia de asistir a las resonancias programadas y comunicación oportuna con el equipo tratante ante cualquier sospecha de evento adverso⁷⁰.

La farmacovigilancia también sería una parte esencial de la intervención farmacéutica. Si estos anticuerpos llegaran a incorporarse, el farmacéutico debe de participar en la documentación y notificación de reacciones de infusión, hallazgos de seguridad o problemas relacionados con el medicamento. Esto permitiría fortalecer el seguimiento posterior a la autorización sanitaria y generar información útil para el uso seguro de estas terapias en el contexto nacional⁷³.

Desde el contexto latinoamericano, señalan que el uso seguro de terapias anti-amiloide requiere centros de referencia con especialistas en demencia, acceso a pruebas de amiloide, genotipificación APOE, consejería, recursos de infusión, equipo

multidisciplinario entrenado y protocolos para eventos adversos graves. En Costa Rica, el farmacéutico forma parte de una red de atención especializada, especialmente en la gestión del medicamento, educación al paciente, farmacovigilancia y seguimiento farmacoterapéutico. Así, su participación contribuiría al uso racional de terapias de alto costo y riesgo clínico⁶⁵.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se muestra el marco metodológico de la investigación, este es definido por Azuero⁷⁸ en el 2018 como, la parte de la investigación donde todas las decisiones que el investigador toma para alcanzar sus objetivos, las cuales se enfocan en aspectos tales como el diseño de la investigación, la estrategia a utilizar, la muestra a estudiar, los métodos empleados para recoger los datos, las técnicas seleccionadas para el análisis de la información y los criterios para incrementar la calidad del trabajo.

3.1 Tipo de investigación

Esta investigación corresponde a una revisión bibliográfica, entendida como un tipo de investigación de revisión que consiste en analizar, sintetizar y evaluar críticamente estudios previos sobre un tema específico, con el fin de identificar tendencias, áreas de consenso, discrepancias y vacíos en la literatura existente. Este tipo de investigación se fundamenta en la consulta sistemática de fuentes documentales y académicas ya publicadas, a partir de las cuales se construye una visión integral del estado actual del conocimiento sobre el fenómeno de estudio⁷⁸.

En este sentido, la revisión bibliográfica permite reunir y organizar evidencia científica relevante, comparar hallazgos reportados en distintos estudios y valorar de manera crítica los aportes disponibles en torno a un tema determinado. Su utilidad radica en que no se limita a recopilar información, sino que también favorece la interpretación analítica de los resultados encontrados, permitiendo reconocer coincidencias, diferencias, limitaciones y necesidades de actualización en la literatura científica⁷⁸.

Aplicado a la presente tesis, este tipo de investigación resulta pertinente porque el objetivo no consiste en recolectar datos primarios directamente de pacientes o poblaciones, sino en examinar la evidencia disponible sobre la farmacodinamia, la eficacia clínica y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide. A partir de ello, se busca integrar los hallazgos más relevantes para formular una síntesis con pertinencia farmacoterapéutica para Costa Rica.

3.2 Enfoque de la investigación

La presente investigación se desarrolla bajo un enfoque descriptivo. Según Hernández, et al.⁷⁹, los estudios descriptivos buscan especificar las propiedades, características y perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a análisis. Asimismo, estos estudios permiten recolectar información sobre diversos conceptos, variables, aspectos, dimensiones o componentes del fenómeno investigado.

En relación con la presente tesis, el enfoque descriptivo permite caracterizar y organizar la evidencia científica disponible sobre los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en el tratamiento de la EA. De esta manera, se describen aspectos relacionados con su farmacodinamia, eficacia clínica, seguridad, eventos adversos, limitaciones terapéuticas y posibles consideraciones para una actualización farmacoterapéutica en Costa Rica⁷⁹.

Por tanto, esta investigación no pretende comprobar hipótesis ni establecer relaciones causales entre variables, sino recopilar, describir e integrar información científica publicada sobre el tema de estudio. Esto permite responder a los objetivos específicos planteados mediante una revisión bibliográfica orientada al análisis de la evidencia disponible⁷⁹.

3.3 Fuentes de información

De acuerdo con Hernández, et al.⁷⁹, las investigaciones documentales se sustentan en el análisis de información proveniente de fuentes primarias y secundarias. Las fuentes primarias corresponden a documentos que presentan resultados originales de investigación, mientras que las fuentes secundarias integran, sintetizan y analizan información previamente publicada.

En la presente investigación se utilizaron principalmente artículos científicos originales, tales como ensayos clínicos fase II y III, estudios multicéntricos y otros trabajos relacionados con farmacodinamia, eficacia clínica y perfil de seguridad de

anticuerpos monoclonales anti-amiloide en la EA, considerados fuentes primarias por aportar datos empíricos derivados de investigación clínica.

Asimismo, se consultaron revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en revistas científicas indexadas, con el propósito de contextualizar la evidencia disponible y fortalecer el análisis teórico. La búsqueda de los artículos se realizó en bases de datos biomédicas reconocidas, aplicando criterios previamente establecidos, los cuales se detallan en el apartado siguiente.

3.4 Criterios de búsqueda

Los criterios de búsqueda permiten orientar y delimitar la información relevante para el cumplimiento de los objetivos del estudio. En este sentido, dirigen la revisión de la literatura hacia fuentes científicas pertinentes, específicas y acordes con el tema de investigación. De acuerdo con Hernández, et al.⁷⁹, la revisión de la literatura implica detectar, examinar y obtener las referencias bibliográficas pertinentes para el estudio, mediante una búsqueda selectiva y analítica de las fuentes más vinculadas con el problema investigado.

En la tabla 3 se presentan los criterios de búsqueda establecidos para recuperar evidencia científica relacionada con los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en el tratamiento de la EA. Para ello, se definieron como parámetros principales las palabras clave utilizadas, las bases de datos consultadas, el idioma de las publicaciones y el período de búsqueda correspondiente a cada objetivo específico⁷⁹.

Tabla 3. Criterios de búsqueda.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Temporalidad	Idiomas
Describir los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, según su mecanismo de acción y fundamentos farmacodinámicos reportados.	Enfermedad de Alzheimer Anticuerpos monoclonales anti-amiloide Beta-amiloide Cascada amiloide Farmacodinamia Mecanismo de acción	PubMed; Cochrane Library; Science Direct; MDPI	2016-2026	Español e inglés
Sintetizar la evidencia clínica y de seguridad reportada para los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en enfermedad de Alzheimer, considerando eficacia, eventos adversos y limitaciones señaladas en la literatura.	Ensayo clínico. Fase III. Eficacia. Seguridad. ARIA. Aducanumab. Lecanemab. Donanemab. Gantenerumab. Solanezumab.	PubMed; Cochrane Library; Science Direct; MDPI	2016-2026	Español e inglés
Integrar la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad revisada sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide en una síntesis orientada a la práctica farmacoterapéutica en Costa Rica.	Anticuerpos monoclonales. Farmacoterapia. Recomendaciones clínicas. Sistemas de salud	PubMed; Cochrane Library; Science Direct; MDPI	2016-2026	Español e inglés

Fuente: Elaboración propia, 2026.

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

De acuerdo con Hernández, et al.⁷⁹, en la revisión de la literatura el investigador debe establecer criterios claros para seleccionar las fuentes pertinentes al problema de investigación, delimitando aquellas que aporten información relevante y excluyendo aquellas que no respondan a los objetivos planteados. En la tabla 4 se presentan los criterios de inclusión y exclusión utilizados para delimitar la selección de estudios y artículos incorporados en los resultados de la investigación.

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos científicos con una antigüedad no mayor a 10 años, publicados entre 2016 y 2026.	Artículos científicos publicados antes del año 2016, con una antigüedad mayor a 10 años.
Artículos en idioma inglés, español y portugués.	Artículos en otro idioma distinto al inglés, español y portugués.
Ensayos clínicos fase II y III realizados en humanos con enfermedad de Alzheimer.	Estudios preclínicos, in vitro o en modelos animales.
Investigaciones que evalúen anticuerpos monoclonales anti-amiloide (aducanumab, lecanemab, donanemab).	Estudios que evalúen tratamientos sintomáticos o fármacos no dirigidos a beta-amiloide.
Estudios que analicen farmacodinamia, eficacia clínica y perfil de seguridad.	Artículos que no abordan variables relacionadas con farmacodinamia, eficacia o seguridad.
Artículos disponibles en texto completo.	Artículos sin acceso a texto completo.
Revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis relacionados directamente con los anticuerpos monoclonales anti-amiloide.	Editoriales, cartas al editor o artículos sin datos científicos verificables.

Fuente: Elaboración propia, 2026.

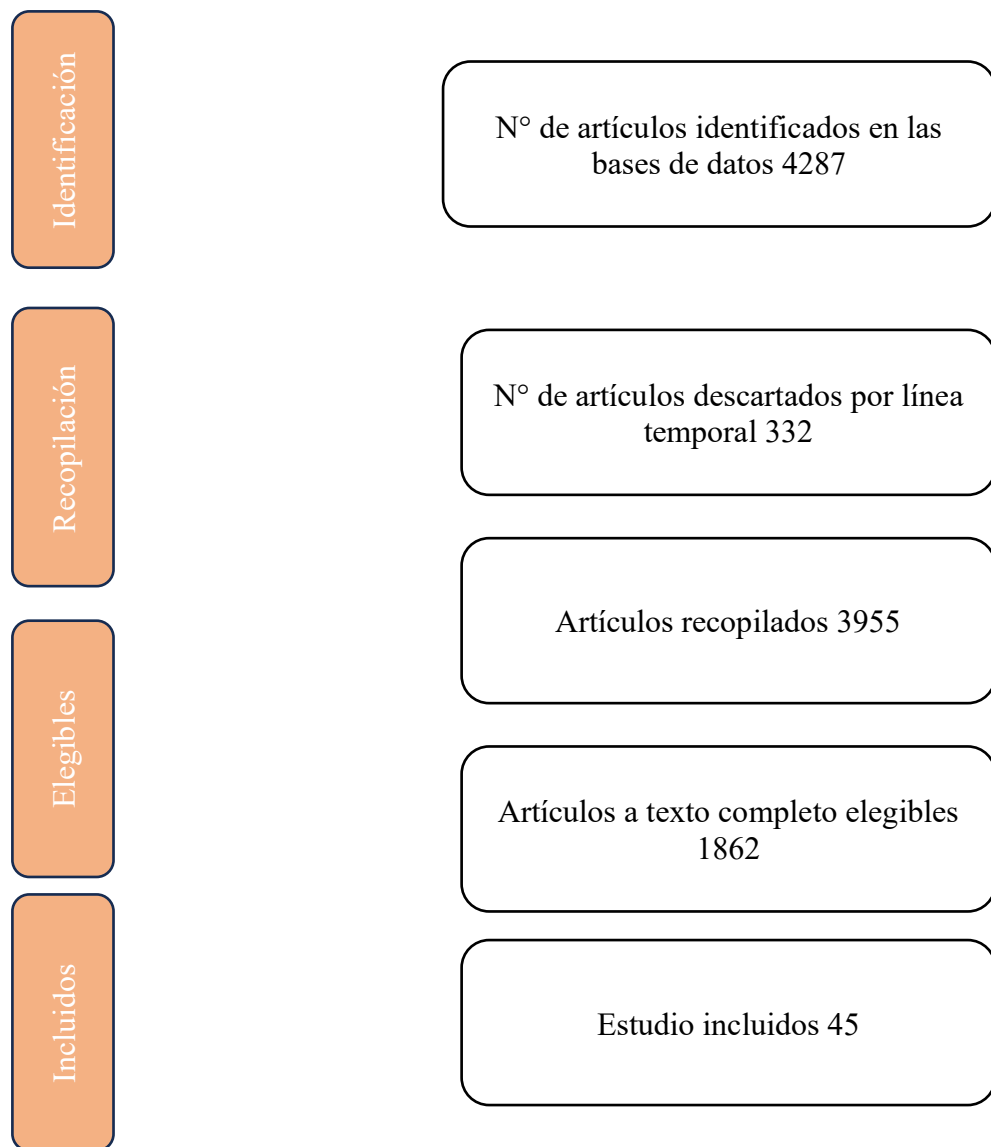
3.6 Proceso de selección de la información

El proceso de selección de la información se realizó mediante una revisión analítica y selectiva de la literatura. De acuerdo con Hernández, et al.⁷⁹, esta etapa implica detectar, examinar y obtener las referencias bibliográficas pertinentes, extrayendo y recopilando la información relevante y necesaria para el estudio. Asimismo, dicha revisión debe ser selectiva, priorizando las fuentes más importantes, recientes y directamente vinculadas con el tema de investigación.

Para la presente investigación se seleccionaron únicamente los estudios relacionados con los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en EA, considerando su pertinencia temática, disponibilidad de texto completo, cumplimiento del período establecido y que tuvieran relación con las variables de interés como farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad.

Es importante aclarar que la estratificación por nivel de evidencia se realizó únicamente para los artículos científicos utilizados en el marco teórico y en el análisis de resultados, debido a que estos constituyen la base científica principal para sustentar el desarrollo de la investigación y responder los objetivos específicos planteados. Sin embargo, dentro de la tesis también se emplearon otras fuentes de información, como páginas oficiales, documentos institucionales, normativa nacional, registros regulatorios y documentos de entidades como el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social y otras instituciones relacionadas con el contexto costarricense. Estas fuentes no fueron categorizadas dentro de los niveles de evidencia, debido a su naturaleza documental, institucional y normativa. No obstante, sí fueron tomadas en consideración para contextualizar el problema de investigación, sustentar aspectos regulatorios, describir condiciones nacionales y complementar el análisis de pertinencia farmacoterapéutica para Costa Rica.

Figura 10. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda.



Fuente: Elaboración propia, 2026.

3.7 Clasificación según niveles de evidencia

Se clasifican los estudios incluidos y los artículos agregados al anexo A según los niveles de evidencia de Sackett. Esta sistematización clasifica la evidencia en niveles que van del 1 al 5, donde el nivel 1 corresponde a la mejor evidencia disponible y el nivel 5 a la evidencia de menor confiabilidad. Asimismo, esta clasificación asigna el diseño de estudio más apropiado según el escenario clínico evaluado, como terapia, pronóstico, diagnóstico o estudios económicos⁸⁰.

Como se observa en la Tabla 5, la mayor proporción de fuentes incluidas corresponde al nivel 5 de evidencia, representado por revisiones narrativas y opinión de expertos. Esta distribución se relaciona con la naturaleza del tema investigado, ya que el análisis no se limita a la eficacia clínica de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, sino que también integra aspectos regulatorios, recomendaciones de uso apropiado, criterios de selección de pacientes, requisitos de implementación, farmacovigilancia y pertinencia para Costa Rica. En estos componentes, los documentos de consenso, revisiones especializadas y publicaciones de sociedades científicas constituyen fuentes necesarias, debido a que permiten interpretar la evidencia clínica disponible y trasladarla a orientaciones prácticas para contextos reales de atención. Por tanto, aunque estas fuentes no sustituyen a los ensayos clínicos de mayor nivel metodológico, sí aportan información relevante para analizar la aplicabilidad, seguridad y viabilidad de estas terapias dentro de una posible actualización farmacoterapéutica.

Tabla 5. Clasificación de la información según los niveles de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje
1	Evidencia de mayor calidad metodológica, proveniente de revisiones sistemáticas, metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados.	13	13	29%
2	Evidencia procedente de estudios clínicos individuales, estudios de cohorte o estudios observacionales analíticos con comparación entre grupos.	4	4	9%
3	Evidencia derivada de estudios de casos y controles u otros diseños comparativos con menor control metodológico.	1	1	2%
4	Evidencia proveniente de series de casos, reportes de casos o estudios descriptivos sin grupo comparador.	1	1	2%
5	Revisiones narrativas y opinión de expertos.	26	26	58%
Total		45	45	100%

Fuente: Elaboración propia, 2026.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el presente capítulo se desarrolla el análisis de los resultados obtenidos a partir de la revisión bibliográfica realizada, con el propósito de responder a los objetivos específicos planteados en la investigación. De acuerdo con el enfoque metodológico de la investigación, el análisis de resultados permite organizar, interpretar e integrar la información recopilada, de manera que los hallazgos no se presenten como datos aislados, sino como evidencia relacionada con el problema de investigación y con los objetivos previamente definidos. El capítulo no se limita a describir los artículos revisados, sino que busca establecer relaciones entre la farmacodinamia, la eficacia clínica, la seguridad y la pertinencia farmacoterapéutica de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en la EA⁷⁹.

El análisis se desarrolla conforme a los tres objetivos específicos de la investigación. En la primera sección se describen los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad, considerando sus mecanismos de acción y fundamentos farmacodinámicos. En la segunda sección se sintetiza la evidencia clínica y de seguridad disponible, con énfasis en los resultados de eficacia, los eventos adversos relevantes y las limitaciones reportadas en la literatura científica. Finalmente, en la tercera sección se integra la evidencia revisada con el propósito de formular consideraciones para la práctica farmacoterapéutica en Costa Rica.

4.1 Describir los anticuerpos monoclonales anti-amiloide utilizados en países desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, según su mecanismo de acción y fundamentos farmacodinámicos reportados.

Para responder al primer objetivo específico, se analizaron los anticuerpos monoclonales anti-amiloide incluidos en la evidencia seleccionada, considerando principalmente las diferencias en su mecanismo de acción y fundamento farmacodinámico. Aunque estos medicamentos comparten la vía beta-amiloide como blanco terapéutico, presentan características distintas según la especie de A β que reconocen y la respuesta biológica asociada a dicha interacción. Por esta razón, se incluyeron lecanemab, donanemab, aducanumab, gantenerumab y solanezumab, con el

propósito de identificar las particularidades farmacodinámicas que permiten diferenciarlos dentro de esta estrategia terapéutica³³.

En relación con el alcance geográfico del objetivo, la evidencia analizada proviene principalmente de estudios multicéntricos desarrollados en Norteamérica, Europa y Asia-Pacífico. El ensayo Clarity AD, por ejemplo, incluyó centros de Norteamérica, Europa y Asia, mientras que en los estudios incluidos para solanezumab se identificó la participación de países como Estados Unidos, Francia, España, Japón y Australia. Por esta razón, en el presente análisis el término países desarrollados se utiliza para delimitar estos contextos internacionales representados en la evidencia seleccionada, sin asumir que todos los anticuerpos analizados se encuentren aprobados o disponibles para uso clínico en cada uno de ellos^{59,81}.

En cuanto a su situación actual, los anticuerpos analizados no presentan el mismo estado regulatorio. Lecanemab y donanemab cuentan actualmente con autorización para uso clínico en distintos países desarrollados, entre ellos Estados Unidos, Japón y Gran Bretaña, además de disponer de autorización de comercialización en la Unión Europea. Por otro lado, la aprobación acelerada de aducanumab en Estados Unidos fue retirada en noviembre de 2024, mientras que gantenerumab y solanezumab no cuentan actualmente con aprobación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Esta diferencia permite contextualizar los anticuerpos incluidos en el análisis, ya que algunos han alcanzado la práctica clínica regulada, mientras que otros aportan evidencia relevante para comprender las diferencias observadas en el mecanismo de acción y la respuesta farmacodinámica^{58,59,60,61,81}.

En la tabla 6, se presenta de manera comparativa los anticuerpos monoclonales anti-amiloide incluidos en el análisis, de acuerdo con su mecanismo de acción y fundamento farmacodinámico.

Tabla 6. Mecanismo de acción y fundamento farmacodinámico de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide analizados

Anticuerpo monoclonal anti-amiloide	Mecanismo de acción	Fundamento farmacodinámico
Lecanemab	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une con alta afinidad a las protofibrillas solubles de A β , es decir, formas agregadas de beta-amiloide que todavía permanecen solubles. Al reconocer preferentemente estas estructuras, favorece la reducción del A β acumulado en el cerebro.	Su acción se dirige principalmente a formas agregadas solubles de A β y no únicamente a las placas ya establecidas. Esta interacción con el blanco se refleja en una disminución medible de la carga amiloide cerebral mediante PET, lo que demuestra su actividad farmacodinámica sobre la vía amiloide.
Donanemab	Anticuerpo monoclonal IgG1 que reconoce una forma modificada e insoluble de A β , truncada en su extremo N-terminal y presente en las placas amiloides cerebrales. Una vez unido a estas placas, favorece su eliminación mediante la participación de la microglía, células inmunitarias residentes del sistema nervioso central que contribuyen a retirar el material amiloide.	Su acción se concentra principalmente en depósitos amiloides ya formados. Por esta razón, su efecto farmacodinámico se manifiesta en una reducción importante de la carga de placas cerebrales, que puede cuantificarse mediante PET amiloide.
Aducanumab	Anticuerpo monoclonal humano que reconoce selectivamente formas agregadas de A β , incluidas formas solubles como los oligómeros y formas insolubles como las fibrillas. Su unión a estos agregados favorece la disminución del material amiloide acumulado en el cerebro.	Al actuar sobre A β agregado, su efecto farmacodinámico se relaciona con la reducción de la carga amiloide cerebral. En los estudios EMERGE y ENGAGE esta reducción se observó de manera dependiente de la dosis y del tiempo, acompañada de modificaciones en otros biomarcadores relacionados con la enfermedad.
Gantenerumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1 con mayor afinidad por formas agregadas de A β , incluidos oligómeros, fibrillas y placas. Después de unirse al material amiloide, favorece su eliminación mediante fagocitosis mediada por	Su fundamento farmacodinámico se basa en promover la depuración de A β agregado y disminuir la carga de placas cerebrales. Esta actividad se ha reflejado tanto en la reducción de amiloide medida mediante PET como en cambios de algunos

	microglía; es decir, facilita que estas células reconozcan y retiren los agregados de A β .	biomarcadores solubles asociados con la enfermedad.
Solanezumab	Anticuerpo monoclonal humanizado que se une principalmente al A β soluble, mediante el reconocimiento de una región central del péptido. A diferencia de los anticuerpos dirigidos a agregados o placas, su mecanismo busca favorecer la eliminación de A β mientras se encuentra en forma soluble.	Su estrategia farmacodinámica se centra en modificar la cantidad de A β soluble disponible, en lugar de actuar principalmente sobre placas amiloides ya depositadas. Por ello, representa un mecanismo diferente al de los anticuerpos que reconocen formas más agregadas de A β .

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias^{58,59,60,61,81}.

Los anticuerpos monoclonales anti-amiloide incluidos en el análisis presentan diferencias principalmente en la forma de A β que reconocen y en la manera en que esta interacción se refleja farmacodinámicamente. Estas características permiten distinguir los distintos enfoques utilizados para intervenir la vía amiloide y justifican el análisis individual de cada anticuerpo. A continuación, se describen sus mecanismos de acción y fundamentos farmacodinámicos de acuerdo con la evidencia seleccionada.

4.1.1 Lecanemab: acción sobre protofibrillas solubles de A β

Lecanemab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 evaluado en pacientes con EA temprana. Su blanco principal son las protofibrillas solubles de beta-amiloide, lo que lo diferencia de anticuerpos dirigidos principalmente a A β monomérico o a placas amiloides maduras. Esta característica es relevante porque ubica su mecanismo en una etapa intermedia del proceso de agregación amiloide, donde A β ya no se encuentra como péptido aislado, pero todavía conserva propiedades solubles⁵⁹.

La elección de las protofibrillas como blanco tiene un fundamento biológico específico. En el estudio Clarity AD se señala que estas especies solubles agregadas han mostrado mayor toxicidad neuronal que los monómeros o las fibrillas insolubles. Por esto la acción de lecanemab no debe interpretarse solo como una estrategia para disminuir depósitos visibles de amiloide, sino como una intervención sobre formas agregadas que

podrían participar activamente en la disfunción neuronal. Esta diferencia permite entender por qué su perfil farmacodinámico no es equivalente al de anticuerpos dirigidos a especies menos agregadas de A β ⁵⁹.

Clarity AD también fortalece la interpretación farmacodinámica del medicamento. El ensayo incluyó pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve por EA, pero además exigió evidencia de amiloide por PET o por análisis de líquido cefalorraquídeo. Es decir, el tratamiento se evaluó en una población con confirmación biológica del blanco terapéutico, no únicamente en pacientes seleccionados por criterios clínicos. De esta manera, el estudio permitió relacionar el mecanismo de lecanemab con una patología amiloide documentada desde el inicio⁵⁹.

En el subestudio de PET amiloide de Clarity AD, los participantes iniciaron con una carga amiloide promedio similar entre grupos: 77,92 centiloides en el grupo lecanemab y 75,03 centiloides en el grupo placebo. Después de 18 meses, el grupo tratado con lecanemab presentó una reducción promedio ajustada de -55,48 centiloides, mientras que el grupo placebo mostró un aumento de 3,64 centiloides. Mientras la carga amiloide tendió a mantenerse o aumentar levemente sin tratamiento activo, con lecanemab disminuyó hasta valores cercanos a 22 centiloides. La diferencia final entre ambos grupos fue de -59,12 centiloides, lo que evidencia una reducción cuantificable del biomarcador amiloide con el tratamiento⁵⁹.

La lectura crítica de estos hallazgos es que lecanemab muestra una relación relativamente coherente entre blanco molecular, respuesta biomarcadora y desenlaces clínicos reportados. El ensayo no solo evidenció reducción amiloide, sino también menor deterioro en medidas cognitivas y funcionales frente a placebo. El mecanismo propuesto tuvo correspondencia con una modificación biológica medible y con una señal clínica favorable. Esto permite ubicar a lecanemab como uno de los anticuerpos con mayor consistencia farmacodinámica dentro de los medicamentos revisados⁵⁹.

4.1.2 Donanemab: acción sobre A β piroglutamato en placas amiloides

Donanemab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 diseñado para actuar sobre una forma modificada de beta-amiloide presente en las placas cerebrales. Su blanco corresponde a una forma insoluble, truncada en el extremo N-terminal y modificada de A β , comúnmente descrita como A β piroglutamato. Esta característica lo diferencia de

anticuerpos dirigidos a especies solubles, porque su acción se concentra principalmente en depósitos amiloides ya establecidos. Por tanto, su fundamento farmacodinámico se relaciona con la remoción de placa amiloide más que con la neutralización de A β circulante o monomérico⁶⁰.

La importancia de este blanco molecular radica en que el A β piroglutamato se asocia con placas amiloides maduras y representa una especie con alta tendencia a agregarse y persistir en el tejido cerebral. Al unirse a esta forma modificada, donanemab favorece la eliminación de placas mediante mecanismos inmunológicos, incluyendo la participación de la microglía en la fagocitosis del material amiloide. Desde esta perspectiva, su acción no se dirige a cualquier forma de A β , sino a una estructura vinculada con una etapa avanzada del depósito amiloide, lo que le da un perfil farmacodinámico distinto al de lecanemab⁶⁰.

El ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2 refuerza esta interpretación porque utilizó biomarcadores de imagen para seleccionar y caracterizar a los participantes. El estudio incluyó pacientes con EA sintomática temprana, con confirmación de patología amiloide por PET y clasificación de la carga de tau también mediante PET. Esta estrategia permitió evaluar donanemab en una población con evidencia biológica del blanco terapéutico y, además, considerar la carga de tau como un marcador de progresión de la enfermedad. Así, el ensayo no se basó únicamente en criterios clínicos, sino en una definición biológica más precisa de la enfermedad⁶⁰.

Un aspecto distintivo de donanemab fue el uso del PET amiloide para orientar la duración del tratamiento. En el estudio, los participantes asignados a donanemab podían cambiar a placebo de manera enmascarada si alcanzaban criterios de aclaramiento amiloide, definidos por niveles bajos de centiloides en PET. Farmacodinámicamente el tratamiento no se interpretó sólo como una exposición fija durante todo el ensayo, sino como una intervención que podía ajustarse según la respuesta biológica observada⁶⁰.

La reducción de placa amiloide observada con donanemab confirma que el medicamento produjo una modificación objetiva de su blanco molecular. Sin embargo, el aporte más importante de este ensayo para el análisis farmacodinámico no es únicamente la disminución de amiloide, sino la forma en que esa disminución se integró al diseño del tratamiento. El uso de PET para confirmar patología, clasificar tau y definir criterios de

suspensión muestra una estrategia más dependiente de biomarcadores que la observada en otros anticuerpos revisados⁶⁰.

Donanemab puede interpretarse como un ejemplo de terapia anti-amiloide guiada por biomarcadores. Su mecanismo se orienta a placas que contienen A β piroglutamato, y su evaluación clínica incorporó herramientas de imagen para seleccionar pacientes y medir la respuesta al tratamiento. Esto permite establecer una relación clara entre blanco molecular, reducción de placa y seguimiento farmacodinámico. No obstante, la relevancia clínica de esta estrategia debe analizarse posteriormente junto con la magnitud del beneficio y el perfil de seguridad, ya que la remoción de amiloide por sí sola no basta para definir el valor terapéutico completo del medicamento⁶⁰.

4.1.3 Aducanumab: acción sobre formas agregadas de A β

Aducanumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra formas agregadas de beta-amiloide. Su blanco incluye oligómeros solubles y fibrillas insolubles de A β , por lo que su mecanismo se orienta hacia especies con mayor grado de agregación que el monómero aislado. Esta característica lo ubica dentro de los anticuerpos anti-amiloide diseñados para actuar sobre depósitos o agregados relacionados con la patología cerebral de la EA⁵⁸.

El fundamento farmacodinámico de aducanumab se basa en la idea de que las formas agregadas de A β participan en la progresión de la patología amiloide y pueden relacionarse con procesos posteriores, como alteraciones de tau y deterioro neuronal. Por esto, su acción no se dirige a eliminar A β soluble de manera general, sino a reducir especies agregadas presentes en el cerebro. Esto permite distinguirlo de los otros anticuerpos⁵⁸.

Los ensayos EMERGE y ENGAGE evaluaron aducanumab en pacientes con EA temprana, con patología amiloide confirmada por PET. Este criterio de inclusión es relevante porque permitió estudiar el medicamento en una población con presencia documentada del blanco terapéutico. Desde el punto de vista farmacodinámico, la interpretación de los biomarcadores permite observar la reducción de amiloide con lo que posteriormente puede relacionarse con una patología presente desde el inicio del estudio⁵⁸.

En los subestudios de PET amiloide, aducanumab produjo reducciones dosis-dependientes y dependientes del tiempo en la carga amiloide cerebral, tanto en EMERGE como en ENGAGE. También se reportaron cambios en biomarcadores posteriores de la enfermedad, como reducciones en p-tau181 plasmática y modificaciones en biomarcadores de líquido cefalorraquídeo. Esto muestra que el medicamento tuvo compromiso del blanco y produjo cambios biológicos medibles más allá de la sola unión al agregado amiloide⁵⁸.

Aducanumab se diferencia dentro de los anticuerpos revisados por dirigir su acción hacia especies de A β ya agregadas, lo que permite interpretar sus cambios biomarcadores como consecuencia de una intervención sobre depósitos patológicos cerebrales y no sobre A β soluble de forma general. Su relevancia está en mostrar que la selección de formas agregadas como blanco farmacodinámico puede reflejarse en disminución de carga amiloide por imagen y en variaciones de biomarcadores relacionados con la cascada amiloide-tau. Por tanto, aducanumab aporta al análisis como un ejemplo de anticuerpo con actividad biológica demostrable sobre A β agregado⁵⁸.

4.1.4 Gantenerumab: acción sobre A β agregado

Gantenerumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1, administrado por vía subcutánea, con alta afinidad por formas agregadas de beta-amiloide. Su blanco incluye oligómeros, fibrillas y placas amiloides, por lo que su acción se orienta hacia especies de A β con mayor grado de agregación. Esta característica lo diferencia de anticuerpos dirigidos a formas solubles o monoméricas, ya que su fundamento farmacodinámico se relaciona principalmente con la eliminación de depósitos amiloides establecidos⁶¹.

El mecanismo de acción para gantenerumab se basa en la unión del anticuerpo a A β agregado y en la posterior eliminación del material amiloide por fagocitosis mediada por microglía. Es decir, el anticuerpo no actúa como un agente que disuelve directamente la placa, sino que reconoce las especies agregadas y facilita su depuración mediante la respuesta inmunológica del sistema nervioso central. Por esta razón, su valor farmacodinámico se interpreta a partir de su capacidad para disminuir la carga amiloide cerebral y modificar biomarcadores relacionados con la fisiopatología de la enfermedad⁶¹.

En los ensayos GRADUATE I y GRADUATE II, esta acción se evaluó en pacientes con EA temprana que presentaban evidencia de patología amiloide por PET o por análisis de líquido cefalorraquídeo. Además de confirmar la presencia del blanco, los estudios incorporaron mediciones por PET amiloide, PET tau y biomarcadores en líquido cefalorraquídeo o plasma, lo que permitió observar la respuesta biológica del medicamento desde diferentes marcadores de la enfermedad⁶¹.

Se observaron cambios en biomarcadores solubles, principalmente niveles más bajos de tau fosforilada 181 y niveles más altos de A β 42 en comparación con placebo. Sin embargo, la acumulación de tau medida por PET fue similar entre los grupos. Esta diferencia es relevante porque muestra que la acción sobre A β agregado puede reflejarse en algunos marcadores bioquímicos, pero no necesariamente en todos los componentes posteriores de la fisiopatología de Alzheimer⁶¹.

4.1.5 Solanezumab: acción sobre A β soluble

Solanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para unirse principalmente a beta-amiloide soluble. A diferencia de lecanemab, donanemab, aducanumab o gantenerumab, su blanco no se centra en protofibrillas, fibrillas o placas amiloides, sino en especies solubles de A β . Esta diferencia es importante porque coloca a solanezumab en una estrategia farmacodinámica distinta: intervenir una forma menos agregada de beta-amiloide, antes de que se consolide como depósito amiloide cerebral⁸¹.

Con esto, el aporte farmacodinámico de solanezumab no se encuentra en la remoción directa de placas amiloides, sino en su intento de modificar la disponibilidad de A β soluble. Este mecanismo se ha asociado con la unión al dominio medio del péptido beta-amiloide, lo que favorece su detección y eliminación mediante vías periféricas o inmunomediadas. Por esta razón, solanezumab representa una estrategia distinta dentro de los anticuerpos anti-amiloide: no busca marcar depósitos fibrilares para su fagocitosis microglial, sino reducir la fracción soluble que podría alimentar etapas posteriores de agregación⁸¹.

Esta diferencia permite interpretar mejor su lugar dentro de los anticuerpos analizados. Mientras lecanemab, donanemab, aducanumab y gantenerumab se relacionan con especies agregadas o depositadas de A β , solanezumab se ubica en una etapa más temprana del continuo amiloide. Su análisis, por tanto, no debe centrarse en la eliminación de placa, sino en la limitación farmacodinámica de intervenir una especie soluble cuando la EA ya involucra agregados, placas y otros procesos patológicos posteriores⁸¹.

Su mecanismo confirma que la vía amiloide puede abordarse desde especies solubles, pero también permite reconocer que el estado de agregación del A β seleccionado como blanco condiciona el tipo de respuesta biológica esperada. Este análisis ayuda a demostrar que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide no son equivalentes desde el punto de vista farmacodinámico⁸¹.

El análisis de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide permite conocer que la vía amiloide no constituye un blanco único desde el punto de vista farmacodinámico. La beta-amiloide existe como un continuo de especies con distinto grado de agregación, solubilidad y localización, por lo que cada anticuerpo interviene una parte diferente de ese proceso. Esta diferencia modifica la interpretación del mecanismo: actuar sobre A β soluble no tiene el mismo significado que reconocer protofibrillas, formas fibrilares o placas amiloides establecidas. De esta manera, la descripción farmacodinámica de estos anticuerpos requiere ir más allá de su clasificación general como terapias anti-amiloide, ya que lo relevante es identificar qué forma de A β reconoce cada uno y qué tipo de modificación biológica puede esperarse a partir de ese blanco³³.

Desde esta perspectiva, el biomarcador amiloide no debe interpretarse de la misma manera para todos los anticuerpos. El PET amiloide mide principalmente la carga de placas, por lo que su utilidad farmacodinámica es más directa cuando el anticuerpo actúa sobre especies agregadas o depositadas de A β . En cambio, cuando el blanco corresponde a formas más solubles, la respuesta esperada no necesariamente se expresa como una remoción marcada de placa. Esta diferencia obliga a interpretar los biomarcadores según el blanco molecular de cada medicamento, y no como una medida uniforme para toda la clase anti-amiloide³³.

En conjunto, el análisis realizado permite establecer que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide no son equivalentes desde el punto de vista farmacodinámico. Su diferenciación depende de la especie de A β reconocida, del mecanismo de eliminación propuesto y de la forma en que esa acción se refleja en biomarcadores. Esta integración permite comprender que los resultados observados con un anticuerpo no pueden generalizarse automáticamente a toda la clase terapéutica. Por ello, la revisión posterior de eficacia y seguridad debe abordarse de manera individual, considerando las características particulares de cada medicamento y no únicamente su pertenencia a la estrategia anti-amiloide.

4.2 Sintetizar la evidencia clínica y de seguridad reportada para los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en enfermedad de Alzheimer, considerando eficacia, eventos adversos y limitaciones señaladas en la literatura.

Una vez descritos los fundamentos farmacodinámicos de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, el análisis debe centrarse en su comportamiento clínico. Es necesario valorar si los cambios que generan estos fármacos se acompañan de menor deterioro cognitivo o funcional, si el efecto observado tiene una magnitud clínicamente relevante y si puede sostenerse dentro de un perfil de seguridad aceptable. La disminución amiloide representa una señal biológica relevante, pero su valor terapéutico depende de la relación entre biomarcadores, desenlaces clínicos y riesgos asociados al tratamiento⁸².

La literatura reciente muestra que la estrategia anti-amiloide no puede interpretarse como un bloque uniforme. Algunos anticuerpos han mostrado reducción amiloide acompañada de señales clínicas favorables, mientras que otros han demostrado actividad de biomarcadores sin un beneficio clínico significativo o consistente. Por esta razón, el análisis de eficacia debe enfocarse en la concordancia entre reducción de amiloide, resultados en escalas cognitivas y funcionales, y consistencia entre estudios⁸³.

La seguridad constituye otro eje central del análisis, ya que los anticuerpos anti-amiloide se asocia con eventos adversos propios de esta estrategia terapéutica. Entre estos destacan las ARIA, como ARIA-E y ARIA-H, además de microhemorragias, siderosis superficial, cefalea y reacciones relacionadas con la infusión. La frecuencia de estos

eventos y su relación con factores como APOE ε4 obligan a interpretar la eficacia junto con la capacidad real de seleccionar pacientes, realizar resonancias magnéticas de control y manejar complicaciones durante el tratamiento⁸⁴.

La evidencia disponible también debe analizarse considerando sus limitaciones. Los principales estudios se han realizado en pacientes con EA temprana, bajo criterios estrictos de inclusión, confirmación de biomarcadores de patología amiloide y seguimiento en condiciones controladas. Esto fortalece la validez interna de los ensayos, pero limita su aplicación directa a la práctica clínica habitual, donde los pacientes pueden presentar mayor comorbilidad, enfermedad cerebrovascular, uso de medicamentos antitrombóticos o menor acceso a PET, líquido cefalorraquídeo y RM⁸².

Finalmente, la comparación con los tratamientos convencionales permite ubicar mejor el aporte farmacoterapéutico de los anticuerpos anti-amiloide. Los inhibidores de colinesterasa y la memantina han sido los tratamientos farmacológicos específicos utilizados en la demencia por Alzheimer, con beneficios modestos sobre la cognición. Los inhibidores de colinesterasa se asociaron con beneficios cognitivos modestos pero persistentes y con menor riesgo de mortalidad. A partir de esta evidencia, puede diferenciarse su papel principalmente sintomático frente a los anticuerpos anti-amiloide, cuyo objetivo es intervenir una alteración biológica específica de la enfermedad, aunque con mayores exigencias diagnósticas, de seguridad y monitoreo⁸⁵.

Este apartado se desarrolla en cuatro ejes: eficacia clínica y biomarcadores, seguridad y eventos adversos relevantes, limitaciones de la evidencia clínica y comparación con tratamientos convencionales. Esta organización permite analizar los anticuerpos anti-amiloide desde una perspectiva farmacoterapéutica, considerando no sólo la reducción de amiloide, sino también la magnitud del beneficio clínico, la consistencia de los resultados, los riesgos asociados y las condiciones necesarias para su posible aplicación en la atención de pacientes.

4.2.1 Eficacia clínica y biomarcadores de los anticuerpos anti-amiloide

La evidencia de eficacia de los anticuerpos anti-amiloide debe interpretarse a partir de la relación entre los cambios biomarcadores y los desenlaces clínicos observados. En la EA, la disminución de amiloide representa una señal biológica relevante, pero no permite concluir por sí sola que exista menor deterioro cognitivo o funcional. El beneficio

clínico de la remoción amiloide debe valorarse considerando la magnitud del efecto, su duración y la participación de otros procesos patológicos en la progresión de la enfermedad. Por esta razón, la eficacia de estos anticuerpos se analiza comparando la respuesta de biomarcadores con los resultados obtenidos en escalas clínicas y funcionales⁸².

En la tabla 7, se resume la información principal de eficacia clínica y biomarcadores de los ensayos analizados. Esta síntesis permite comparar el desenlace primario de cada estudio, el resultado observado en el grupo tratado, el resultado del grupo placebo, la diferencia entre ambos grupos, la significancia estadística y el efecto sobre la carga amiloide cerebral. De esta forma, permite interpretar con mayor claridad si los cambios observados en los biomarcadores se acompañaron realmente de un beneficio clínico medible. Por ello, no solo se resume la reducción de amiloide cerebral, sino también la magnitud del efecto sobre las escalas cognitivas y funcionales utilizadas en cada ensayo^{58,59,60,61,62}.

Tabla 7. Resultados comparativos de eficacia clínica y reducción de carga amiloide en ensayos clínicos de anticuerpos anti-amiloide.

Anticuerpo / estudio	Desenlace primario clínico	Resultado con fármaco	Resultado con placebo	Diferencia vs placebo	Significancia del desenlace clínico primario	Reducción amiloide / biomarcador
Lecanemab/ Clarity AD	Cambio en CDR-SB a los 18 meses	1,21 puntos	1,66 puntos	-0,45 puntos	Significativa	PET amiloide: -55,48 centiloides con lecanemab y +3,64 con placebo; diferencia de -59,12 centiloides
Donanemab/ TRAILBLAZER-ALZ 2	Cambio en iADRS a las 76 semanas, población con tau bajo o medio	-6,02 puntos	-9,27 puntos	3,25 puntos	Significativa	PET amiloide: reducción de 88,0 centiloides con donanemab y aumento de 0,2 centiloides con placebo; 80,1 % alcanzó aclaramiento amiloide

Aducanumab/ EMERGE	Cambio en CDR-SB a la semana 78, dosis alta	1,35 puntos	1,74 puntos	-0,39 puntos	Significativa	PET amiloide: reducción en SUVR de -0,278 frente a placebo; no reportado como centiloides en el artículo principal
Aducanumab/ ENGAGE	Cambio en CDR-SB a la semana 78, dosis alta	1,59 puntos	1,56 puntos	0,03 puntos	No significativa	PET amiloide: reducción en SUVR de -0,232 frente a placebo; no reportado como centiloides en el artículo principal
Gantenerumab/ GRADUATE I	Cambio en CDR-SB a la semana 116	3,35 puntos	3,65 puntos	-0,31 puntos	No significativa	PET amiloide: diferencia de -66,44 centiloides frente a placebo
Gantenerumab/ GRADUATE II	Cambio en CDR-SB a la semana 116	2,82 puntos	3,01 puntos	-0,19 puntos	No significativa	PET amiloide: diferencia de -56,46 centiloides frente a placebo
Solanezumab/ A4	Cambio en PACC durante 240 semanas en EA preclínica	-1,43 puntos	-1,13 puntos	-0,30 puntos	No significativa	PET amiloide: aumentó 11,6 centiloides con solanezumab y 19,3 centiloides con placebo

Fuente: Tomado de la referencia^{58,59,60,61,62}.

A partir de los resultados resumidos en la tabla 7, se observa que la eficacia clínica de los anticuerpos anti-amiloide no puede interpretarse únicamente por la reducción de la carga amiloide. La comparación entre el grupo tratado y el grupo placebo permite valorar si el cambio biomarcador se acompañó de una diferencia clínica medible en el desenlace primario de cada ensayo. Esta distinción es importante porque los estudios incluidos muestran comportamientos diferentes: algunos anticuerpos redujeron amiloide y también alcanzaron significancia clínica, mientras que otros modificaron biomarcadores sin demostrar un beneficio clínico significativo. Por tanto, la lectura de la tabla debe integrar la magnitud del cambio clínico, la significancia estadística y el efecto sobre PET amiloide^{58,59,60,61,62}.

La interpretación de los resultados también depende de la escala utilizada en cada ensayo. En los estudios que emplearon CDR-SB, como Clarity AD con lecanemab, EMERGE y ENGAGE con aducanumab, y GRADUATE I y II con gantenerumab, un menor aumento en la puntuación indica menor deterioro clínico, por lo que una diferencia negativa frente a placebo favorece al fármaco. En TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab utilizó como desenlace primario el iADRS, escala en la cual una menor disminución representa una evolución clínica más favorable. En el estudio A4, solanezumab fue evaluado mediante PACC en EA preclínica, por lo que sus resultados deben interpretarse considerando que se trató de una población sin deterioro cognitivo clínico evidente al inicio del estudio. Esta diferencia entre escalas y poblaciones explica por qué no basta con observar si el número es positivo o negativo, sino que debe analizarse el significado clínico de cada instrumento^{58,59,60,61,62}.

4.2.1.1 Lecanemab: Clarity AD

En el caso de lecanemab, el ensayo Clarity AD constituye una de las principales evidencias clínicas disponibles para los anticuerpos anti-amiloide. Fue un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 18 meses, que incluyó 1795 participantes de 50 a 90 años con EA temprana, definida como deterioro cognitivo leve o demencia leve por Alzheimer, y con evidencia de amiloide confirmada mediante PET o análisis de líquido cefalorraquídeo. Los participantes recibieron lecanemab 10 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas o placebo, por lo que los resultados corresponden a una población en etapas iniciales de la enfermedad y con confirmación biológica de la patología amiloide⁵⁹.

El desenlace primario fue el cambio en CDR-SB a los 18 meses. El grupo tratado con lecanemab presentó un cambio promedio ajustado de 1,21 puntos, en comparación con 1,66 puntos en el grupo placebo, para una diferencia de -0,45 puntos a favor del tratamiento. En el subestudio de PET amiloide también se observó una diferencia de -59,12 centiloides entre ambos grupos. Los desenlaces secundarios mostraron resultados favorables para lecanemab, con diferencias de -1,44 puntos en ADAS-Cog14, -0,050 en ADCOMS y 2,0 puntos en ADCS-MCI-ADL. En conjunto, estos resultados muestran que la reducción de la carga amiloide se acompañó de un menor deterioro cognitivo y funcional durante el periodo de seguimiento⁵⁹.

Sin embargo, el resultado clínico debe interpretarse como un enlentecimiento de la progresión y no como una mejoría de la enfermedad, ya que las puntuaciones continuaron mostrando deterioro en ambos grupos. La diferencia observada frente a placebo indica que lecanemab disminuyó parcialmente la velocidad de progresión en pacientes con EA temprana, pero no detuvo el deterioro. De esta manera, Clarity AD muestra una relación entre la reducción de la carga amiloide y un efecto clínico favorable, aunque de magnitud limitada y dentro de una población cuidadosamente seleccionada⁵⁹.

4.2.1.2 Donanemab: TRAILBLAZER-ALZ 2

TRAILBLAZER-ALZ 2 evaluó donanemab en pacientes con EA sintomática temprana, específicamente deterioro cognitivo leve o demencia leve. El estudio incluyó 1736 participantes de 60 a 85 años, con MMSE entre 20 y 28 puntos, y exigió confirmación de patología amiloide y tau mediante PET. Los pacientes fueron asignados a donanemab o placebo por vía intravenosa cada cuatro semanas, la dosis fue de 700 mg durante las tres primeras administraciones y posteriormente 1400 mg. Además, el estudio incorporó una estrategia guiada por biomarcadores, ya que los participantes podían cambiar a placebo de forma enmascarada si alcanzaban criterios de aclaramiento amiloide⁶⁰.

En cuanto a eficacia clínica, donanemab mostró menor deterioro que placebo a las 76 semanas. En la población con tau bajo o medio, la diferencia en iADRS fue de 3,25 puntos a favor de donanemab, con un enlentecimiento de la progresión de 35,1 %. En CDR-SB también se observó una diferencia favorable, con un enlentecimiento de 36,0 %. En la población combinada, el efecto se mantuvo, aunque con una magnitud menor. A nivel biomarcador, la reducción de placa amiloide fue marcada: el 80,1 % de los participantes con tau bajo o medio y el 76,4 % de la población combinada alcanzaron aclaramiento amiloide a las 76 semanas⁶⁰.

La clasificación inicial por carga de tau permitió analizar si el beneficio variaba según el grado de progresión biológica de la enfermedad, mientras que los criterios de aclaramiento amiloide permitieron suspender el tratamiento en participantes que alcanzaban niveles bajos de placa. Esto hace que su eficacia no solo dependa de la reducción de amiloide, sino también de identificar pacientes en una etapa biológica específica y de ajustar la exposición al medicamento según la respuesta observada por

PET. Por ello, el estudio aporta evidencia positiva, pero también muestra que este tipo de terapia exige un modelo de atención altamente dependiente de biomarcadores para seleccionar, seguir y decidir la continuidad del tratamiento⁶⁰.

4.2.1.3 Aducanumab: EMERGE y ENGAGE

Aducanumab debe analizarse con mayor prudencia ya que sus resultados clínicos no fueron consistentes entre los dos ensayos fase III. EMERGE y ENGAGE fueron estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, realizados en pacientes de 50 a 85 años con EA temprana, ya fuera deterioro cognitivo leve o demencia leve, con patología amiloide confirmada. Los participantes recibieron placebo, dosis baja de aducanumab 3 mg/kg en portadores de APOE $\epsilon 4$ y 6 mg/kg en no portadores o dosis alta, inicialmente de 6 mg/kg en portadores de APOE $\epsilon 4$ y 10 mg/kg en no portadores. Posteriormente, una enmienda del protocolo permitió que los portadores de APOE $\epsilon 4$ del grupo de dosis alta también alcanzarán 10 mg/kg⁵⁸.

Desde el punto de vista clínico, la diferencia entre ambos ensayos fue evidente. En EMERGE, la dosis alta cumplió el desenlace primario, con una diferencia de -0,39 puntos en CDR-SB frente a placebo, equivalente a una reducción relativa del deterioro de 22 %. En cambio, ENGAGE no confirmó ese efecto, con una diferencia de 0,03 puntos en CDR-SB, equivalente a un aumento relativo de 2%. A nivel biomarcadores, ambos estudios mostraron reducción de carga amiloide dependiente de la dosis y del tiempo, además de cambios en p-tau181 plasmática. Sin embargo, esta actividad biológica no se acompañó de un beneficio clínico reproducible en los dos ensayos. Por ello, aducanumab debe interpretarse como un caso controversial, útil para mostrar que la reducción de biomarcadores amiloides no es suficiente si no existe consistencia clínica entre estudios⁵⁸.

4.2.1.4 Gantenerumab: GRADUATE I y GRADUATE II

Gantenerumab aporta un contraste importante frente a lecanemab y donanemab, porque en los ensayos GRADUATE I y GRADUATE II la modificación de biomarcadores no se acompañó de un beneficio clínico significativo. Ambos fueron estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, realizados en pacientes de 50 a 90 años con EA temprana, ya fuera deterioro cognitivo leve o demencia leve, y con evidencia de amiloide por PET o líquido cefalorraquídeo. Los participantes

recibieron gantenerumab o placebo por vía subcutánea cada dos semanas, con aumento progresivo de dosis hasta 510 mg cada dos semanas. El desenlace primario fue el cambio en CDR-SB a la semana 116, lo cual permite valorar el efecto del tratamiento en una evolución más prolongada que la observada en ensayos de 18 meses⁶¹.

Los resultados no demostraron una diferencia significativa frente a placebo. En GRADUATE I, el cambio en CDR-SB fue de 3,35 con gantenerumab y 3,65 con placebo, con una diferencia de -0,31. En GRADUATE II fue de 2,82 con gantenerumab y 3,01 con placebo, con una diferencia de -0,19. Aunque las diferencias favorecieron numéricamente al tratamiento, no alcanzaron significancia estadística en ninguno de los dos ensayos. Esto muestra que aun con un seguimiento de 116 semanas y una población seleccionada por biomarcadores, gantenerumab no logró demostrar un enlentecimiento clínico claro⁶¹.

En GRADUATE I y GRADUATE II, gantenerumab produjo una reducción de la carga amiloide medida por PET. La diferencia frente a placebo fue de -66,44 centiloides en GRADUATE I y de -56,46 centiloides en GRADUATE II. Además, los participantes tratados presentaron niveles menores de tau fosforilada 181 en líquido cefalorraquídeo y niveles más altos de A β 42 en comparación con placebo. Sin embargo, esta respuesta biomarcadora fue limitada desde el punto de vista clínico, ya que solo el 28,0 % de los pacientes tratados en GRADUATE I y el 26,8 % en GRADUATE II alcanzaron estado amiloide negativo. A esto se suma que la acumulación de tau medida por PET fue similar entre gantenerumab y placebo. Por tanto, el aporte de este estudio es mostrar que reducir parcialmente la carga amiloide no necesariamente basta para modificar la progresión clínica de la enfermedad⁶¹.

4.2.1.5 Solanezumab: evidencia clínica

Solanezumab aporta un contraste negativo dentro del análisis de eficacia, porque la evidencia agrupada no mostró un beneficio clínico consistente. En la revisión sistemática y metaanálisis de Renteros, et al.⁸¹, se incluyeron ensayos fase II y fase III en pacientes de 50 años o más con EA leve o en etapas preclínicas. La intervención evaluada correspondió principalmente a solanezumab 400 mg cada cuatro semanas durante al menos 18 meses, aunque algunos estudios utilizaron dosis mayores, como 1600 mg cada cuatro semanas en poblaciones preclínicas, o esquemas de escalamiento de dosis. Los desenlaces analizados incluyeron ADAS-Cog14, MMSE, ADCS-ADL y CDR-SB.

En los resultados, solanezumab no redujo de forma significativa el deterioro cognitivo medido por ADAS-Cog14 ni mejoró de manera significativa los desenlaces funcionales en ADCS-ADL o CDR-SB. Aunque se observó una diferencia estadísticamente favorable en MMSE, esta fue pequeña y no se acompañó de beneficios consistentes en las otras escalas. Por esto, el aporte de solanezumab al análisis no está en demostrar eficacia, sino en mostrar que una señal aislada en una prueba cognitiva no es suficiente para considerarlo una terapia modificadora de la enfermedad⁸¹.

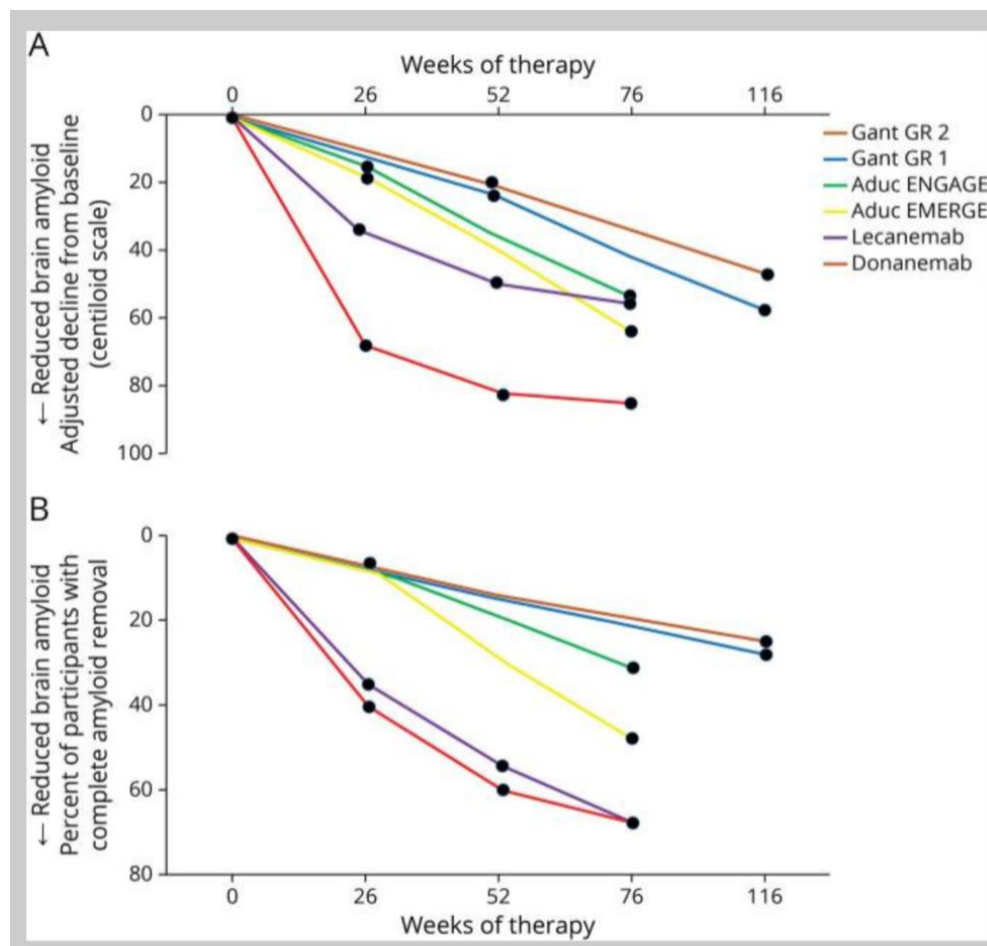
Esta falta de consistencia también se observó en el estudio A4, realizado en personas con EA preclínica. Durante el seguimiento, solanezumab no logró enlentecer significativamente el deterioro cognitivo frente a placebo, aunque se observó una menor acumulación de amiloide en el grupo tratado. Este resultado aporta un contraste importante dentro de los anticuerpos analizados, ya que muestra que una modificación del biomarcador amiloide no necesariamente se acompaña de un beneficio clínico significativo, incluso cuando la intervención se realiza en una etapa temprana del proceso de la enfermedad⁶².

Al revisar los estudios con resultados clínicos más consistentes, lecanemab y donanemab muestran una relación más clara entre reducción amiloide y menor progresión clínica. En Clarity AD, lecanemab presentó un menor deterioro en CDR-SB frente a placebo y, al mismo tiempo, una reducción marcada de la carga amiloide medida por PET. En TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab también mostró menor progresión clínica en la población con tau bajo o medio, junto con una proporción elevada de participantes que alcanzaron aclaramiento amiloide. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse como un enlentecimiento del deterioro y no como una mejoría clínica, debido a que los pacientes continuaron progresando durante el seguimiento, aunque a menor velocidad en los grupos tratados^{59,60}.

En conjunto, la eficacia de estos fármacos se interpreta desde la relación entre el efecto clínico y la respuesta de los biomarcadores. Los resultados muestran que la reducción de amiloide cerebral es un elemento relevante para comprender el mecanismo de acción, pero no constituye por sí sola una prueba suficiente de beneficio terapéutico. Por ello, la valoración de estos medicamentos debe considerar la magnitud del cambio clínico, la significancia estadística, la población estudiada y la consistencia de los resultados.

La comparación visual de la reducción amiloide permite integrar mejor las diferencias entre los anticuerpos anti-amiloide. La figura 11 muestra que la disminución de amiloide cerebral y la proporción de participantes con remoción amiloide completa no fueron iguales entre los medicamentos evaluados. Esto nos permite observar que la eficacia de los biomarcadores fue más marcada con algunos anticuerpos, mientras que en otros la depuración fue menor o incompleta⁸².

Figura 11. Reducción de la carga amiloide cerebral y proporción de participantes con remoción amiloide completa tras tratamiento con anticuerpos anti-amiloide



Fuente: Figura tomada de la referencia⁸².

En la Figura 11, en el gráfico A, se observa la reducción promedio ajustada de amiloide cerebral medida en centiloides, por lo que las curvas con mayor descenso representan una depuración amiloide más intensa durante el seguimiento. En cambio, el gráfico B muestra la proporción de participantes que alcanzaron remoción amiloide completa, lo cual permite diferenciar entre disminuir la carga amiloide y lograr niveles

considerados cercanos a negativización. Un cambio favorable en el promedio del grupo no necesariamente implica que la mayoría de los pacientes haya alcanzado una depuración completa. Además, la figura debe interpretarse cuidadosamente, ya que los ensayos incluidos utilizaron distintos trazadores, metodologías de PET y criterios para definir remoción completa. Su valor no está en establecer una comparación directa de superioridad entre anticuerpos, sino en apoyar la interpretación de que los resultados biomarcadores deben revisarse junto con los desenlaces clínicos de cada estudio⁸².

La evidencia clínica y los cambios en biomarcadores muestran que los anticuerpos anti-amiloide no pueden interpretarse como una clase homogénea. Lecanemab y donanemab presentan la evidencia más consistente porque combinan reducción amiloide con menor deterioro clínico en pacientes seleccionados. Aducanumab muestra actividad de biomarcadores, pero resultados clínicos discordantes. Gantenerumab y solanezumab evidencian que actuar sobre A β no garantiza por sí solo una respuesta clínica suficiente. Por tanto, el análisis de eficacia debe centrarse en la relación entre reducción amiloide, magnitud del beneficio clínico y consistencia de los resultados, evitando asumir que todo cambio biomarcador equivale a una modificación clínicamente relevante de la enfermedad⁸².

Esta interpretación de la eficacia permite establecer que el valor terapéutico de estos anticuerpos no depende únicamente de alcanzar una diferencia estadística frente a placebo, sino de que el beneficio observado sea clínicamente relevante, reproducible y aplicable a pacientes con características similares a las incluidas en los ensayos. Dado que los efectos descritos corresponden principalmente a un enlentecimiento parcial del deterioro y no a una recuperación clínica, la valoración de estos medicamentos requiere incorporar también su perfil de seguridad. Por esta razón, el análisis siguiente se orienta a revisar los eventos adversos, las limitaciones de uso y los riesgos asociados a los anticuerpos anti-amiloide, aspectos indispensables para interpretar su posible utilidad farmacoterapéutica.

4.2.2 Seguridad y eventos adversos relevantes

La seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe analizarse como parte del balance beneficio-riesgo, ya que estos tratamientos presentan eventos adversos propios de la intervención sobre la patología amiloide. El grupo de eventos más

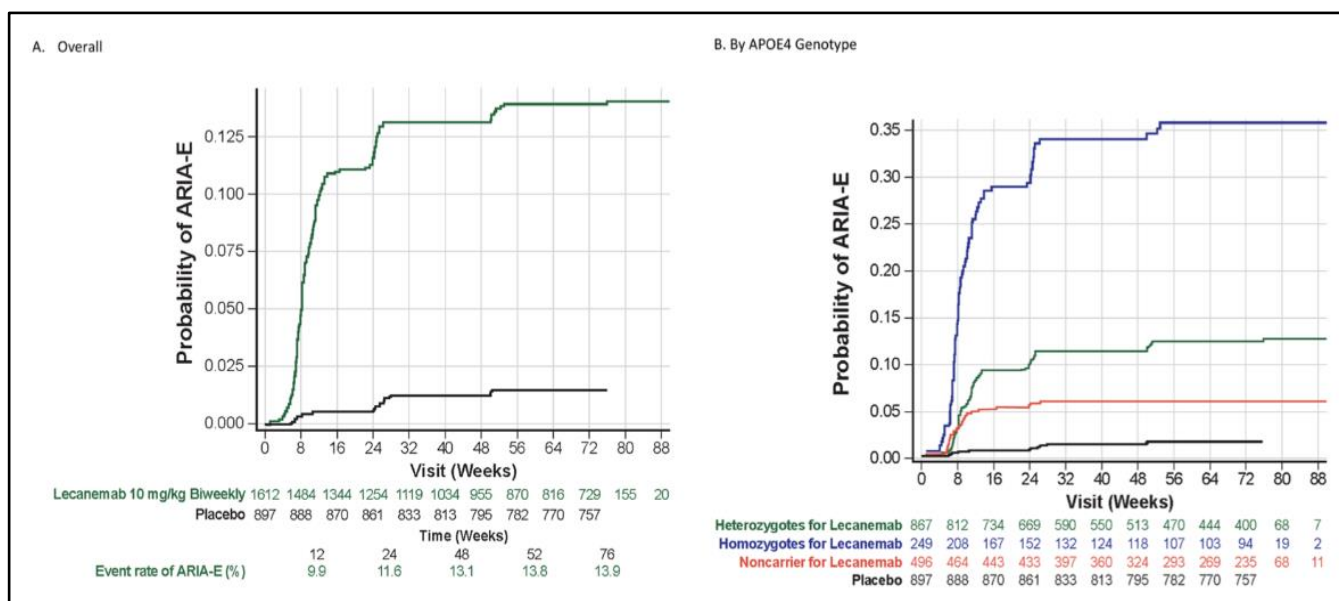
característico son las ARIA. Estas pueden presentarse como ARIA-E, asociada con edema o efusión, o como ARIA-H, relacionada con microhemorragias, depósitos de hemosiderina y siderosis superficial. Por esta razón, la seguridad no puede interpretarse como un aspecto secundario, sino como una condición necesaria para valorar si el beneficio clínico puede aplicarse de forma responsable en la práctica terapéutica⁸³.

ARIA puede ser asintomática y detectarse únicamente por RM, pero también puede acompañarse de manifestaciones clínicas. Por ello, el análisis de seguridad no se limita a enumerar eventos adversos, sino que debe considerar la necesidad de monitoreo por imagen, la identificación de factores de riesgo y la capacidad de suspender, retrasar o ajustar el tratamiento cuando se detecten alteraciones. En este tipo de terapias, el beneficio clínico observado en escalas cognitivas y funcionales debe interpretarse junto con el riesgo de eventos radiológicos y hemorrágicos, especialmente en pacientes con factores que aumentan la vulnerabilidad vascular cerebral⁸³.

4.2.2.1 Lecanemab: seguridad y eventos adversos

En el caso de lecanemab, Honig et al.⁸⁴, actualizaron la seguridad observada en Clarity AD y en su extensión abierta. En este análisis, lecanemab fue descrito como generalmente tolerado, pero los eventos adversos más frecuentes incluyeron reacciones relacionadas con la infusión, ARIA-H, ARIA-E y cefalea. En la población en estudio, ARIA-E se presentó en 13,6 % de los participantes tratados con lecanemab, y ARIA-E sintomática en 3,3 %. Aunque la mayoría de estos eventos fue radiográficamente leve o moderada y asintomática, su presencia tiene importancia clínica porque exige vigilancia estructurada mediante RM y criterios claros para decidir la continuidad del tratamiento.

Figura 12. Probabilidad de aparición de ARIA-E durante el tratamiento con lecanemab según grupo de tratamiento y genotipo APOE ϵ 4



Fuente: Figura tomada de la referencia⁸⁴.

La figura 12 permite interpretar la seguridad de lecanemab desde dos aspectos. En el panel A se observa que la probabilidad de ARIA-E fue mayor con lecanemab que con placebo y que los eventos tendieron a concentrarse desde los primeros meses de tratamiento. En el panel B se observa que el riesgo no fue igual en todos los pacientes, ya que aumentó según el estado APOE ϵ 4. Reportaron que ARIA-E fue más frecuente en portadores de APOE ϵ 4, especialmente en homocigotos, con 34,5 %, frente a 11,6 % en heterocigotos y 6,5 % en no portadores. Esta figura es útil porque muestra que el riesgo de ARIA-E no debe interpretarse solo como un porcentaje global, sino como un evento dependiente del perfil individual del paciente y del periodo de tratamiento⁸⁴.

El genotipo APOE ϵ 4 puede funcionar como un elemento de estratificación de riesgo. En lecanemab, la mayor parte de los eventos de ARIA-E ocurrió dentro de los primeros tres a seis meses de tratamiento y una proporción importante se resolvió posteriormente en controles por RM. Esto indica que la vigilancia temprana tiene un papel fundamental, especialmente en pacientes con mayor riesgo genético. Por tanto, antes de considerar el tratamiento, no basta con confirmar la presencia de amiloide, se debe evaluar si el paciente puede cumplir con resonancias de control, seguimiento clínico y manejo oportuno ante hallazgos sugestivos de ARIA⁸⁴.

Honig, et al.⁸⁴ reportaron casos de hemorragia intracerebral en participantes expuestos a lecanemab durante la fase principal de Clarity AD y su extensión abierta. Dentro de estos eventos, se describieron dos casos ocurridos en la extensión abierta: uno en un participante que recibió activador tisular del plasminógeno y otro en un participante que recibía terapia anticoagulante. Aunque estos casos fueron poco frecuentes, son relevantes porque muestran que el riesgo hemorrágico puede aumentar en presencia de tratamientos concomitantes o condiciones clínicas que favorezcan sangrado. Por ello, la valoración de antecedentes vasculares, microhemorragias basales, uso de anticoagulantes o antitrombóticos y disponibilidad de atención ante complicaciones debe formar parte del análisis de seguridad de lecanemab⁸³.

4.2.2.2 Donanemab: seguridad y eventos adversos

En donanemab, la seguridad también se relaciona principalmente con ARIA y eventos hemorrágicos detectados por imagen. En TRAILBLAZER-ALZ 2, los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado que en placebo, y una proporción mayor de pacientes suspendió el tratamiento por eventos adversos. Donanemab mostró una depuración amiloide marcada y un efecto clínico favorable, pero ese beneficio estuvo acompañado por una carga de seguridad que debe considerarse en la selección del paciente y en el seguimiento⁶⁰.

Figura 13. Eventos adversos generales y anomalías de imagen relacionadas con amiloide por grupo de tratamiento en el ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2

Event	Donanemab (n = 853) ^a	Placebo (n = 874) ^a
Overview of AEs, No. (%)		
Death ^b	16 (1.9) ^c	10 (1.1)
Death considered related to treatment ^d	3 (0.4)	1 (0.1)
Participants with ≥1 serious AE ^e	148 (17.4)	138 (15.8)
Treatment discontinuations due to AEs	112 (13.1)	38 (4.3)
Study discontinuations due to AEs	69 (8.1)	32 (3.7)
Participants with ≥1 treatment-emergent AE ^f	759 (89.0)	718 (82.2)
Treatment-emergent AEs ≥5% incidence, No. (%)		
ARIA-E	205 (24.0)	17 (1.9)
ARIA-H	168 (19.7)	65 (7.4)
COVID-19	136 (15.9)	154 (17.6)
Headache	119 (14.0)	86 (9.8)
Fall	114 (13.4)	110 (12.6)
Infusion-related reaction	74 (8.7)	4 (0.5)
Superficial siderosis of central nervous system	58 (6.8)	10 (1.1)
Dizziness	53 (6.2)	48 (5.5)
Arthralgia	49 (5.7)	42 (4.8)
Urinary tract infection	45 (5.3)	59 (6.8)
Diarrhea	43 (5.0)	50 (5.7)
Fatigue	42 (4.9)	45 (5.1)
Overview of ARIA ^g		
Microhemorrhage or superficial siderosis present at baseline, No. (%)	124 (14.5)	161 (18.4)
ARIA-E by APOE ε4 allele status, No./total No. (%)		
Noncarrier	40/255 (15.7)	2/250 (0.8)
Heterozygous carrier	103/452 (22.8)	9/474 (1.9)
Homozygous carrier	58/143 (40.6)	5/146 (3.4)
Any ARIA, No. (%) ^h	314 (36.8)	130 (14.9)
ARIA-E, No. (%)	205 (24.0)	18 (2.1)
Asymptomatic	153 (17.9)	17 (1.9)
Symptomatic	52 (6.1)	1 (0.1) ⁱ
ARIA-H, No. (%)	268 (31.4)	119 (13.6)
Microhemorrhage	229 (26.8)	109 (12.5)
Superficial siderosis	134 (15.7)	26 (3.0)
Intracerebral hemorrhage >1 cm	3 (0.4)	2 (0.2)
Abbreviations: APOE, apolipoprotein E; ARIA-E, amyloid-related imaging abnormalities of edema/effusions; ARIA-H, amyloid-related imaging abnormality of microhemorrhages and hemosiderin deposits; MRI, magnetic resonance imaging.		
^a Participants may have been counted in more than 1 category; adverse events population is defined as all participants that received at least 1 infusion.		
^b Deaths are also included under serious AEs and discontinuations due to AEs.		
^c Includes 1 death that occurred after treatment completion and in the follow-up period.		
^d Deaths related to donanemab occurred subsequent to ARIA and the death related to placebo occurred due to arteriosclerosis.		
^e Definition of serious AE: results in death, is life-threatening, required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent disability/incapacity, or based on other medical/scientific judgment.		
^f Definition of treatment-emergent adverse event: an untoward medical occurrence that emerges during a defined treatment period, having been absent pretreatment, or worsens relative to the pretreatment state, and does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment.		
^g Based on safety MRI or treatment-emergent AE cluster (after baseline); APOE4 is a known risk factor for ARIA-E. ³⁰		
^h Based on MRI.		
ⁱ One placebo-treated participant had ARIA-E during the placebo-controlled period; however, the participant developed symptoms during the long-term extension period.		

Fuente: Figura tomada de la referencia⁶⁰.

La figura 13 resume los eventos adversos reportados en TRAILBLAZER-ALZ 2 y permite identificar que el perfil de seguridad de donanemab estuvo marcado principalmente por anomalías de imagen relacionadas con amiloide. En comparación con placebo, el grupo tratado con donanemab presentó mayor frecuencia de ARIA-

H, microhemorragias y siderosis superficial. ARIA-E se reportó en 24,0 % de los participantes tratados con donanemab frente a 1,9 % en placebo, mientras que ARIA-H se observó en 31,4 % frente a 13,6 %, respectivamente. Además, las microhemorragias y la siderosis superficial fueron más frecuentes en el grupo tratado. Estos datos muestran que el beneficio clínico de donanemab debe interpretarse junto con un perfil de seguridad que exige selección cuidadosa del paciente y monitoreo mediante RM⁶⁰.

La figura 13 también muestra que no todos los eventos de ARIA tuvieron la misma relevancia clínica. Una parte importante de los casos de ARIA-E fue asintomática, sin embargo, también se reportaron casos sintomáticos y discontinuaciones por eventos adversos. Además, ARIA-E fue más frecuente en portadores de APOE ε4, especialmente en homocigotos. Esto indica que el riesgo no se distribuye de forma uniforme entre todos los pacientes, sino que depende de características individuales que deben considerarse antes de iniciar el tratamiento. La figura no sólo documenta la frecuencia de eventos adversos, sino que refuerza la necesidad de valorar el perfil genético, la RM basal y la capacidad de seguimiento durante el tratamiento con donanemab⁶⁰.

4.2.2.3 Aducanumab: seguridad y eventos adversos

Aducanumab también muestra que ARIA es un evento central dentro de esta clase terapéutica. En EMERGE y ENGAGE, reportaron que los eventos adversos con incidencia mayor al 10% incluyeron ARIA-E, cefalea, microhemorragias, caídas, siderosis superficial y mareo. Además, la frecuencia de ARIA-E fue mayor en los grupos tratados, especialmente con dosis altas y en portadores de APOE ε4. El caso de aducanumab evidencia que el aumento de exposición al anticuerpo utilizado para lograr mayor reducción amiloide, puede acompañarse de mayor necesidad de monitoreo por RM y ajustes en la administración del tratamiento⁵⁸.

Aunque aducanumab redujo la carga amiloide, este efecto no se acompañó de un beneficio clínico consistente en los dos ensayos fase III. Su uso se relacionó con eventos de seguridad relevantes, especialmente ARIA-E, microhemorragias y siderosis superficial, lo que hizo necesario el seguimiento mediante RM. Por esta razón, aducanumab no debe interpretarse solo como un anticuerpo con actividad sobre amiloide, sino como un ejemplo de las dificultades de esta estrategia terapéutica, puede modificar

biomarcadores, pero al mismo tiempo presentar incertidumbre clínica y riesgos que limitan su aplicabilidad⁵⁸.

4.2.2.4 Gantenerumab: seguridad y eventos adversos

En el caso de gantenerumab, los ensayos GRADUATE I y GRADUATE II también reportaron eventos de seguridad relacionados con ARIA. La incidencia global de ARIA-E fue de 24,9% con gantenerumab y 2,7% con placebo. La ARIA-E sintomática ocurrió en 5,0% de los participantes tratados y en 0,2% del grupo placebo. Además, se señaló que la incidencia de ARIA-E aumentó con la presencia de alelos APOE $\epsilon 4$, y que los síntomas más frecuentes asociados fueron cefalea y mareo. Estos resultados muestran que, aunque gantenerumab no demostró un beneficio clínico significativo, sí mantuvo riesgos propios de una inmunoterapia anti-amiloide⁶¹.

Con gantenerumab, la reducción amiloide fue parcial y no se tradujo en un enlentecimiento clínico significativo, pero el medicamento sí presentó ARIA-E, ARIA-H y discontinuaciones asociadas a eventos adversos. Por tanto, su caso demuestra que el riesgo de seguridad puede mantenerse aun cuando el beneficio clínico no sea suficiente. Estos resultados obligan a valorar si el riesgo asumido por el paciente está justificado por la magnitud del beneficio esperado⁶¹.

4.2.2.5 Solanezumab: seguridad y eventos adversos

En el estudio A4, solanezumab presentó un perfil de seguridad diferente al observado con los anticuerpos asociados con una mayor eliminación de amiloide. Los eventos adversos generales y los eventos adversos graves fueron similares entre el grupo tratado con solanezumab y el grupo placebo. Además, las alteraciones ARIA-E fueron poco frecuentes, con una incidencia menor al 1 % durante el estudio. Estos resultados indican que solanezumab no presentó una señal destacada de ARIA durante el seguimiento; sin embargo, este perfil de seguridad debe interpretarse junto con la ausencia de un beneficio clínico significativo demostrada en el ensayo⁶².

A partir de los hallazgos revisados, la comparación de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe realizarse desde una perspectiva farmacoterapéutica integral, ya que su valor clínico no depende únicamente de la reducción de beta-amiloide ni de la significancia estadística de los desenlaces. También deben considerarse aspectos

relacionados con su uso, como la dosis, la vía y frecuencia de administración, los eventos adversos relevantes, la necesidad de monitoreo por RM y las principales limitaciones observadas en los ensayos. De esta manera, la tabla 8 permite comparar de forma conjunta las características que condicionan la utilidad terapéutica de cada anticuerpo^{58,59,60,61,62}.

Tabla 8. Comparación de dosis, vía de administración, eficacia, seguridad y limitaciones de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide evaluados.

Anticuerpo /estudio	Dosis y vía evaluada	Hallazgos generales de eficacia	Aspectos relevantes de seguridad	Principales limitaciones
Aducanumab / EMERGE y ENGAGE	Infusión intravenosa cada 4 semanas durante 76 semanas. El estudio evaluó un esquema de dosis baja, con dosis objetivo de 3 o 6 mg/kg, y un esquema de dosis alta, con dosis objetivo de 10 mg/kg	Mostró reducción de carga amiloide. Sin embargo, los resultados clínicos fueron discordantes, ya que EMERGE mostró beneficio significativo y ENGAGE no confirmó ese efecto.	ARIA-E, microhemorragias, siderosis superficial, cefalea, caídas y mareo. La frecuencia de ARIA-E fue mayor con dosis altas y en portadores de APOE ε4.	Evidencia clínica inconsistente entre los dos ensayos fase III, lo que limita su interpretación farmacoterapéutica.
Lecanemab / Clarity AD	10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas.	Redujo la carga amiloide y enlenteció el deterioro cognitivo y funcional en pacientes con EA temprana.	Reacciones relacionadas con la infusión, ARIA-E, ARIA-H, cefalea y riesgo hemorrágico en pacientes con factores predisponentes.	Beneficio clínico moderado, necesidad de selección estricta del paciente y monitoreo por RM.
Donanemab / TRAILBLAZER-ALZ 2	Infusión intravenosa cada 4 semanas; 700 mg durante las tres primeras dosis y 1400 mg posteriormente.	Redujo de forma marcada la carga amiloide y enlenteció la progresión clínica en pacientes con EA sintomática temprana.	ARIA-E, ARIA-H, microhemorragias, siderosis superficial, reacciones relacionadas con la infusión y discontinuaciones por eventos adversos.	Requiere confirmación biológica, selección cuidadosa del paciente, seguimiento por RM y vigilancia por ARIA.
Gantenerumab / GRADUATE I y GRADUATE II	Administración subcutánea con titulación progresiva: 120 mg cada 4 semanas por tres dosis, 255 mg cada 4 semanas por tres dosis, 510 mg cada 4 semanas por tres dosis y posteriormente 510 mg cada 2 semanas como dosis objetivo de mantenimiento.	Redujo la carga amiloide, pero no demostró enlentecimiento clínico significativo frente a placebo.	ARIA-E, ARIA-H, cefalea, mareo y discontinuaciones asociadas a eventos adversos.	La respuesta de biomarcadores no se tradujo en beneficio clínico significativo.
Solanezumab / A4	Infusión intravenosa cada 4 semanas; dosis de	No demostró enlentecimiento	No presentó el mismo perfil	La intervención sobre beta-amiloide

	1600 mg en el ensayo A4.	significativo del deterioro cognitivo en EA preclínica.	destacado de ARIA observado con anticuerpos de mayor depuración amiloide.	soluble no produjo beneficio clínico significativo en población preclínica.
--	--------------------------	---	---	---

Fuente: Tomado de la referencia^{58,59,60,61,62}.

La tabla 8 muestra que lecanemab y donanemab presentan la relación más consistente entre actividad anti-amiloide, beneficio clínico y relevancia terapéutica actual, aunque ambos requieren administración parenteral, selección estricta del paciente y vigilancia por eventos como ARIA. En contraste, aducanumab evidencia las dificultades derivadas de resultados clínicos discordantes, mientras que gantenerumab y solanezumab muestran que la modificación de la vía amiloide o de sus biomarcadores no garantiza por sí sola una eficacia clínica significativa. En conjunto, esta comparación refuerza la necesidad de valorar cada anticuerpo considerando de forma integrada la eficacia, la seguridad, las condiciones de administración y la factibilidad del seguimiento clínico^{58,59,60,61,62}.

En conjunto, la evidencia de seguridad muestra que los anticuerpos anti-amiloide requieren una valoración más compleja que los tratamientos sintomáticos convencionales. ARIA-E, ARIA-H, microhemorragias, siderosis superficial, hemorragia intracerebral, reacciones relacionadas con la infusión y eventos asociados a la administración condicionan la selección del paciente, la continuidad del tratamiento y el monitoreo clínico-radiológico. Por ello, en pacientes con EA temprana y confirmación de biomarcadores, el beneficio clínico potencial solo puede considerarse relevante si se acompaña de RM basal y controles posteriores, identificación de factores de riesgo como APOE ε4, revisión del uso de anticoagulantes o antitrombóticos y capacidad de respuesta ante eventos hemorrágicos o ARIA sintomática. Así, la seguridad no representa un elemento accesorio, sino una condición indispensable para decidir si estos tratamientos pueden trasladarse de forma responsable a la práctica clínica^{83,84}.

4.2.3 Limitaciones de la evidencia clínica

La evidencia clínica disponible sobre los anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe interpretarse considerando que los resultados de los ensayos no se pueden trasladar automáticamente a todos los pacientes con EA. Aunque los estudios recientes han

permitido identificar señales de eficacia clínica y reducción amiloide en determinados medicamentos, estos resultados se obtuvieron bajo condiciones muy controladas, con pacientes seleccionados, confirmación de biomarcadores y seguimiento. Esta situación no invalida la evidencia, pero sí delimita el tipo de paciente en el que el beneficio puede interpretarse con mayor seguridad. Por esta razón, las limitaciones de la evidencia deben analizarse como parte del valor farmacoterapéutico de estos medicamentos, especialmente cuando se piensa en su posible implementación fuera del contexto de investigación⁸².

Una primera limitación corresponde a la magnitud del beneficio clínico observado. En el caso de las inmunoterapias anti-amiloide, Villain, et al.⁸³ señalaron que el efecto clínico agrupado puede ser estadísticamente significativo, pero inferior a valores previamente considerados como clínicamente relevantes. Este punto es importante porque diferencia entre demostrar un cambio medible en una escala y lograr un beneficio que sea claramente significativo para el paciente. En consecuencia, el análisis no debe centrarse únicamente en si el resultado fue positivo o negativo, sino en qué tan grande fue el efecto, cuánto tiempo se mantuvo y si ese cambio justifica los riesgos y exigencias del tratamiento.

En los ensayos positivos de lecanemab y donanemab, el resultado clínico se interpreta como enlentecimiento del deterioro, no como recuperación ni detención de la enfermedad. Es decir, el paciente tratado puede seguir empeorando, aunque a menor velocidad que el grupo placebo durante el periodo evaluado. Por tanto, la expectativa terapéutica debe comunicarse con precisión, evitando presentar estos medicamentos como curativos o como intervenciones capaces de revertir la enfermedad. El valor clínico existe, pero debe entenderse dentro de una magnitud moderada y en pacientes con EA temprana^{59,60}.

Otra limitación fundamental es la selección estricta de los participantes. Los ensayos de anticuerpos anti-amiloide no incluyeron una población amplia de personas con demencia, sino pacientes con características clínicas y biomarcadores específicos. Se trató de personas en etapas tempranas de la enfermedad, con deterioro cognitivo leve o demencia leve, y con confirmación de patología amiloide mediante PET o líquido cefalorraquídeo. En algunos estudios, como los de donanemab, también se incorporó la evaluación de tau por PET. Esta forma de selección fortalece la precisión diagnóstica

dentro del ensayo, pero limita la generalización a pacientes con enfermedad más avanzada, etiologías mixtas o sin acceso a biomarcadores⁸³.

Tabla 9. Criterios de inclusión, exclusión y monitoreo en estudios de terapias anti-amiloide

Característica del participante	Aducanumab		Lecanemab	Donanemab	Gantenerumab
	Recomendaciones de EE. UU. para un uso apropiado en la práctica clínica.	Criterios de inscripción en ensayos clínicos de fase 3	Criterios de inscripción en ensayos clínicos de la fase 2	Criterios de inscripción en ensayos clínicos de la fase 2	Criterios de inscripción en ensayos clínicos de fase 3 de dosis alta (ensayos de graduados 1 y 2)
Edad	Los pacientes más jóvenes o mayores que los estudiados en los ensayos ENGAGE y EMERGE (50-85 años) que cumplen con todos los demás criterios de tratamiento podrían ser considerados candidatos para aducanumab	50-85	50-90	60-85	50-90
Diagnóstico	Criterios clínicos para MCI debido a EA o demencia leve con EA	Criterios clínicos para MCI debido a EA o demencia leve con EA	Criterios clínicos para MCI debido a EA o demencia leve con EA	Criterios clínicos para MCI debido a EA o demencia leve con EA	Criterios clínicos para MCI debido a EA o demencia leve con EA
Puntuaciones de la escala en la línea de base	MMSE 21–30 o equivalente como MoCA 17–30	Puntuación global de CDR 0,5; MMSE 24-30; puntuación de memoria retardada de RBANS de 85 o menos	Puntuación global CDR 0.5–1; MMSE 22–30; Escala de memoria Wechsler IV-Memoria lógica (subescala) 2 < 1 SD	MMSE 20-28; CogState Brief Battery (puntuación de aprendizaje/memoria de trabajo de 82 a 90)	Puntuación global de CDR 0,5-1; MMSE 22-30; función de memoria anormal demostrada
Estado de amiloide	PET positivo para amiloide (lectura visual) o hallazgos de LCR consistentes con EA (bajo Aβ42, bajo relación Aβ42/Aβ40, proporciones anormales Aβ42/tau o relaciones anormales Aβ42/p-tau)	PET amiloide positivo (lectura visual)	Biomarcador positivo para la patología amiloide cerebral (PET - lectura visual - o CSF tau/A-beta42)	Amiloide PET (florbetapir) SUVR > 1,17 (~37 centiloides)	CSF tau/A-beta42 o PET amiloide (lectura visual)
Estado de Tau	No evaluado	No evaluado	No evaluado	Tau PET	No evaluado

				(flortaucipir) SUVR > 1,10 y < 1,46 (NB: para el ensayo de fase 3, también se incluyen pacientes con alta tau [SUVR > 1,46], pero no se considerarán en el criterio de valoración primario))	
Pruebas genéticas	Genotipo APOE determinado	Consentimiento para el genotipado de APOE	Consentimiento para el genotipado de APOE	Consentimiento para el genotipado de APOE	Consentimiento para el genotipado de APOE
Examen neurológico	Trastornos neurológicos sin EA excluidos	Trastornos neurológicos sin EA, accidente cerebrovascular y AIT excluidos	Excluido: cualquier condición neurológica que pueda estar contribuyendo al deterioro cognitivo más allá del causado por la EA del participante; AIT, accidente cerebrovascular o convulsiones dentro de los 12 meses	Excluido: Puntuación de la Escala de Isquemia Hachinski modificada (MHIS) de ≥ 4 ; cualquier condición que no sea la EA que pueda afectar la cognición; enfermedad neurológica grave o inestable actual (excepto la EA)	Excluido: cualquier condición que no sea la EA que pueda afectar la cognición; antecedentes o presencia de enfermedad cerebrovascular clínicamente evidente; antecedentes de traumatismo grave y clínicamente significativo del SNC; antecedentes o presencia de una masa intracraneal que potencialmente podría perjudicar la cognición; presencia de infecciones que afectan la función cerebral o antecedentes de infecciones que resultaron en secuelas neurológicas; antecedentes o presencia de trastornos autoinmunes sistémicos que potencialmente causan enfermedad neurológica progresiva con déficits cognitivos asociados
Antecedentes	Se requieren	Angina; infarto de	Excluido: cualquier	Excluido:	Excluido:

cardiovasculares	condiciones cardiovasculares estables	miocardio; insuficiencia cardíaca congestiva excluida; hipertensión no controlada (sistólica > 165; diastólica > 100)	condición cardiovascular inestable	enfermedad cardiovascular grave o inestable actual; antecedentes de síndrome de QT largo (NB: la historia del síndrome de QT largo ya no es un criterio de exclusión en el ensayo de fase 3)	enfermedad vascular sistémica clínicamente evidente que, en opinión del investigador, tiene el potencial de afectar la función cognitiva; hipertensión no controlada; enfermedad cardiovascular inestable o clínicamente significativa; infarto de miocardio
Historial médico	Se requieren condiciones médicas estables; pacientes con antecedentes de trastornos autoinmunes o convulsiones excluidos Nivel normal de vitamina B12 en suero, hormona estimulante de la tiroides (TSH), panel metabólico y pruebas de función hepática, hemograma completo, estudios exhaustivos de coagulación y recuento de plaquetas Tasa normal de sedimentación de eritrocitos y proteína C reactiva	Excluido: enfermedad sistémica clínicamente significativa; diabetes que no se puede controlar; antecedentes de cáncer a menos que esté en remisión durante 5 años o localizado en la piel o la próstata; deterioro de la función hepática; hepatitis; infección por VIH	Excluido: $IMC \leq 17$ o ≥ 35 ; enfermedad inmunológica que no está adecuadamente controlada, o que requiere tratamiento con inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales sistémicos (o derivados de anticuerpos monoclonales), inmunosupresores sistémicos o plasmaféresis durante el estudio; cualquier otra condición médica que no esté estable y adecuadamente controlada, o que, en opinión del investigador(s), podría afectar la seguridad del participante o interferir con las evaluaciones del estudio; VIH positivo	Excluido: tratamiento actual con terapia de inmunoglobulina G; enfermedades graves o inestables actuales, incluyendo enfermedades retinianas, hepáticas, renales, gastroenterológicas, respiratorias, endocrinológicas, inmunológicas o hematológicas; antecedentes de cáncer reciente, excepto cánceres con bajo riesgo de recurrencia o propagación; vitiligo; prueba de VIH positiva; alergias múltiples; discapacidad visual o auditiva que interfiere con las pruebas cognitivas; hepatitis B o C no controlada; deterioro de la función renal o hepática	Excluido: enfermedad renal o hepática inestable o clínicamente significativa, o hepatitis B; antecedentes de infección por espiroqueta del SNC; participantes sistémicamente, clínicamente significativamente inmunocomprometidos; tratamiento actual con terapia con inmunoglobulina; antecedentes de cáncer reciente, excepto para cánceres con bajo riesgo de recurrencia o propagación; alergias graves; discapacidad visual o auditiva que interfiere con las pruebas cognitivas
Historial psiquiátrico	Psiquiátricamente estable	Enfermedad psiquiátrica inestable en los últimos 6 meses; abuso de alcohol o	Cualquier diagnóstico o síntoma psiquiátrico que pueda interferir con	Excluido: enfermedad psiquiátrica grave o inestable actual; antecedentes de	Excluido: antecedentes de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo,

		sustancias en el último año; uso de cannabinoides; pruebas de orina positivas para sustancias excluidas	los procedimientos del estudio en el participante; puntuación de la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) ≥ 8 en la detección; trastorno reciente por consumo de drogas	esquizofrenia u otra psicosis crónica; cualquier diagnóstico psiquiátrico primario actual que no sea la EA que pueda afectar la evaluación cognitiva o afectar la capacidad del paciente para completar el estudio; riesgo grave de suicidio; antecedentes de trastorno reciente por consumo de alcohol o drogas	depresión mayor o trastorno bipolar; en riesgo de suicidio
Estado reproductivo	Se excluye a las mujeres embarazadas o amamantando; las mujeres en edad fértil deben practicar anticonceptivos	Se excluye a las mujeres embarazadas o amamantando; las mujeres en edad fértil deben practicar anticonceptivos	Sujetos femeninos que están embarazadas o amamantando los sujetos femeninos en edad fértil deben practicar anticonceptivos o abstinencia	Las mujeres en edad fértil deben usar o estar dispuestas a usar dos formas de anticoncepción efectiva	Para las mujeres en edad fértil: acuerdo para permanecer en abstinente o usar métodos anticonceptivos
Estado de coagulación	Pacientes con trastornos hemorrágicos o con anticoagulantes excluidos	Trastornos hemorrágicos, anticoagulantes y antiplaquetarios (además de dosis bajas de aspirina) excluidos	Trastornos hemorrágicos y anticoagulantes permitidos si son estables	Sin restricciones con respecto a los trastornos hemorrágicos y los anticoagulantes	Trastornos hemorrágicos, anticoagulantes excluidos
Medicamentos concomitantes	Los pacientes pueden estar en atención estándar con inhibidores de la colinesterasa y memantina	Se permiten inhibidores de la colinesterasa y memantina	Se permiten inhibidores de la colinesterasa estables y memantina; medicamentos concomitantes estables que potencialmente podrían afectar la cognición	Se permiten inhibidores de la colinesterasa estables y memantina; medicamentos concomitantes estables que potencialmente podrían afectar la cognición; inhibidores de CYP3A; medicamentos conocidos por prolongar significativamente el intervalo QT	Se permiten inhibidores de la colinesterasa estables y memantina; medicamentos concomitantes estables que potencialmente podrían afectar la cognición
Contraindicación a la resonancia	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido

magnética					
Resonancia magnética de referencia	Ninguno de los siguientes: hemorragia aguda o subaguda; macrohemorragia; infarto cortical de más de 1,5 cm; un infarto lacunar mayor de 1,5 cm; más de cuatro microhemorragias; más de un área de siderosis superficial; enfermedad extensa de la sustancia blanca indicativa de lesión isquémica	Hallazgo de RM de referencia que excluyó la participación: hemorragia aguda o subaguda, macrohemorragia, más de 4 microhemorragias, infarto cortical (> 1,5 cm), 1 infarto lacunar (> 1,5 cm), siderosis superficial o enfermedad difusa de la sustancia blanca	Lesiones clínicamente significativas en la RM cerebral en el examen que podría indicar un diagnóstico de demencia que no sea la EA; RM de referencia que incluye, entre otras: más de 4 microhemorragias; una sola macrohemorragia > 10 mm en el diámetro mayor; un área de siderosis superficial; evidencia de edema vasogénico; evidencia de contusión cerebral, encefalomalacia, aneurismas, malformaciones vasculares o lesiones infecciosas; evidencia de múltiples infartos lacunares o accidente cerebrovascular que involucra un territorio vascular importante, vaso pequeño grave o enfermedad de la materia blanca; lesiones que ocupan espacio; o tumores cerebrales	Hallazgo de RM de referencia que excluyó la participación: evidencia de anomalía significativa que sugeriría otra etiología potencial para la demencia progresiva; presencia de ARIA-E, más de 4 microhemorragias cerebrales, más de un área de siderosis superficial o enfermedad grave de la sustancia blanca	Hallazgo de RM de referencia que excluyó la participación: ≥ 2 infartos lacunares, cualquier infarto territorial > 1 cm ³ , enfermedad difusa de la materia blanca, > 5 microsangramientos combinados y áreas de hemosiderosis leptomeningea
Apoyo de atención	Puede estar viviendo de forma independiente o con un compañero de cuidado	Informante o compañero de cuidado confiable	Tener un compañero de estudio identificado	Tener un compañero de estudio que esté en contacto frecuente con el paciente, y lo acompañe a las visitas de estudio o estará disponible por teléfono en los horarios designados	Disponibilidad de un socio de estudio confiable que acepte participar en los procedimientos de estudio durante los 2 años de duración del estudio
Consentimiento	El paciente y el	Debe estar firmado	Debe estar firmado	Tener un	Debe estar firmado

informado	compañero de atención deben comprender la naturaleza y los requisitos de la terapia (por ejemplo, las infusiones mensuales que se realizarán indefinidamente) y el resultado esperado del tratamiento (eliminación de amiloide y ralentización de la disminución de las características clínicas)	por el participante y el compañero de atención	por el participante y/o el socio de atención	compañero de estudio que proporcione el consentimiento informado por escrito para participar	por el participante y el compañero de atención
Administración de medicamentos	IV, una vez cada 4 semanas (titación)	IV, una vez cada 4 semanas (titación)	IV, una vez cada 2 semanas	IV, una vez cada 4 semanas (titación) - reducido y discontinuado una vez que se alcanza un PET amiloide negativo	SC, una vez cada 4 semanas (titación). NB: un ensayo paralelo de fase 2 de gantenerumab está probando actualmente los efectos farmacocinéticos con una infusión semanal de 255 mg.gantenerumab
Monitoreo de MRI (imágenes de resonancia magnética)	Sistemático: antes de la 5a, 7a, 9a y 12a dosis Opcional: si se produce algún síntoma que sugiera	Sistemático: antes de la quinta, séptima, novena, 12a, 15 dosis y dos semanas después de la última infusión Opcional: visita no programada para ARIA	Sistemático: antes de las dosis 5a, 7a, 14, 20, 27, 33, 40 y dos semanas después de la última infusión Opcional: visita no programada para ARIA	Sistemático: justo después de la segunda dosis, antes de la cuarta dosis, justo después de la 5a, 7a, décima, 14a dosis y cuatro semanas después de la última infusión Opcional: visita no programada para ARIA	Sistemático: antes de la 4a, 7a, 10a, 13a dosis Opcional: visita no programada para ARIA

Fuente: Tomado de la referencia⁸³.

La tabla 9 permite observar que la evidencia disponible se construyó sobre poblaciones cuidadosamente filtradas. Los criterios presentados incluyen límites de edad, diagnóstico clínico compatible con deterioro cognitivo leve o demencia leve por EA, puntajes mínimos en escalas cognitivas, confirmación de amiloide, exclusión de ciertas enfermedades neurológicas o cardiovasculares, restricciones relacionadas con trastornos

de coagulación o anticoagulantes, evaluación basal por RM y necesidad de seguimiento por imagen. Esto demuestra que los ensayos no solo preguntaron si el medicamento funcionaba, sino si podía evaluarse en pacientes con un perfil suficientemente controlado para reducir riesgos y medir cambios clínicos⁸³.

El análisis de la tabla 9, demuestra porque la aplicación clínica de estos medicamentos es compleja. En la práctica real, muchos pacientes con Alzheimer son adultos mayores con comorbilidades cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular, uso de antitrombóticos, alteraciones en RM o deterioro cognitivo de origen mixto. Estos perfiles pueden quedar fuera de los criterios de los estudios o requerir una valoración más cuidadosa antes de iniciar tratamiento. Por ello, la evidencia no representa necesariamente a todos los pacientes atendidos en consulta, sino a un grupo más reducido que cumple condiciones clínicas, radiológicas y biomarcadores específicas⁸³.

La necesidad de biomarcadores representa otra limitación importante; lecanemab y donanemab fueron evaluados en pacientes con evidencia biológica de amiloide, y donanemab además utilizó PET tau para clasificar la población. Esto mejora la certeza de que el tratamiento se dirige a pacientes con la patología de interés, pero también genera una barrera práctica. En sistemas donde el acceso a PET amiloide, PET tau o análisis de líquido cefalorraquídeo es limitado, costoso o no disponible, la selección adecuada de pacientes puede volverse difícil. Por tanto, la eficacia observada en los ensayos depende de un modelo diagnóstico que no siempre se reproduce en la atención habitual^{59,60}.

El monitoreo por RM también condiciona el uso de estos fármacos. Villain et al.⁸³ señalan que las inmunoterapias anti-amiloide de alta depuración se asocian con mayor riesgo de ARIA-E y ARIA-H, por lo que la selección del paciente y el seguimiento por imagen forman parte del uso clínico de esta estrategia terapéutica. Además, los datos actualizados de lecanemab reportados por Honig, et al.⁸⁴ muestran que la vigilancia mediante RM es necesaria para detectar eventos como ARIA-E, ARIA-H, microhemorragias y siderosis superficial. El uso de anticuerpos anti-amiloide no depende únicamente de contar con el medicamento, sino también de disponer de una estructura clínica capaz de seleccionar, vigilar y manejar al paciente durante el tratamiento.

El tiempo de seguimiento es otra limitación visible. En una enfermedad de progresión lenta como el deterioro cognitivo leve o la demencia leve por Alzheimer, un

periodo de 18 meses puede ser insuficiente para apreciar completamente la magnitud y durabilidad del beneficio clínico. Por ello, aunque los ensayos aportan información importante en condiciones controladas, todavía se requieren observaciones más prolongadas para entender si el retraso del deterioro se mantiene, aumenta o disminuye con el tiempo en la práctica clínica⁸².

Otra limitación se relaciona con que la EA no se presenta de la misma forma en todos los pacientes. Knopman et al.⁸² señalan que, aunque la acumulación amiloide se relaciona con el deterioro cognitivo, la expresión clínica de Alzheimer puede estar influida por otros procesos, como enfermedad cerebrovascular u otras patologías neurodegenerativas concomitantes. Esto significa que reducir amiloide puede no producir el mismo efecto en todos los pacientes, especialmente si el deterioro está condicionado por múltiples causas. Desde esta perspectiva, los anticuerpos anti-amiloide pueden ser más útiles en pacientes con enfermedad temprana y patología amiloide claramente demostrada, pero su efecto puede ser menor o más difícil de interpretar en cuadros mixtos o avanzados.

En conjunto, estas limitaciones no eliminan la importancia de los anticuerpos anti-amiloide, pero sí obligan a interpretar la evidencia con prudencia. Los resultados positivos de algunos ensayos muestran que es posible modificar la progresión clínica en pacientes seleccionados, pero esa posibilidad depende de una cadena de condiciones: diagnóstico temprano, confirmación de biomarcadores, exclusión de factores de riesgo, RM basal, monitoreo periódico, manejo de ARIA y seguimiento especializado. Por tanto, la pregunta no es solamente si el medicamento tiene eficacia, sino en qué pacientes, en qué condiciones y con qué capacidad real de control clínico puede utilizarse.

4.2.4 Comparación con tratamientos convencionales

La comparación entre los anticuerpos monoclonales anti-amiloide y los tratamientos convencionales utilizados en la EA debe realizarse considerando que no tienen el mismo objetivo terapéutico. Los inhibidores de colinesterasa, como donepezilo, rivastigmina y galantamina, forman parte del tratamiento farmacológico tradicional y actúan aumentando la disponibilidad de acetilcolina en el sistema nervioso central. Su finalidad principal es sintomática, ya que buscan mantener o mejorar de forma parcial la

función cognitiva y funcional, pero no se dirigen directamente a la eliminación de placas amiloides ni a la modificación de biomarcadores propios de la vía amiloide⁸⁵.

Xu et al.⁸⁵ reportaron, en una cohorte sueca, que el uso de inhibidores de colinesterasa se asoció con beneficios cognitivos modestos pero persistentes y con menor riesgo de mortalidad. Esto muestra que los tratamientos convencionales continúan teniendo valor clínico, especialmente por su experiencia de uso y por su aplicabilidad en la práctica habitual. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse considerando que provienen de un estudio observacional, por lo que muestran una asociación clínica favorable, pero no permiten afirmar con certeza que los inhibidores de colinesterasa sean la causa directa de los desenlaces observados.

Kim et al.⁸⁷ mencionan que los inhibidores de colinesterasa mostraron efectos favorables frente a placebo en diferentes escalas clínicas utilizadas para valorar la EA. En los estudios incluidos para EA, donepezilo y rivastigmina mostraron efectos significativos en el cambio de MMSE, mientras que rivastigmina y galantamina presentaron efectos significativos en ADAS-Cog. Además, donepezilo y rivastigmina mostraron resultados favorables en ADCS-ADL y en escalas de impresión clínica global como CIBIC-Plus/CGI-C. Estos hallazgos respaldan que los inhibidores de colinesterasa pueden aportar beneficios sobre cognición, funcionalidad y severidad clínica; sin embargo, dichos beneficios deben entenderse como sintomáticos, ya que las escalas utilizadas miden evolución clínica y funcional, no reducción de carga amiloide ni modificación de biomarcadores fisiopatológicos de la enfermedad.

Desde el punto de vista de seguridad, los inhibidores de colinesterasa presentan un perfil de eventos adversos principalmente relacionado con su acción colinérgica. En la evidencia resumida, el grupo tratado con estos fármacos presentó mayor frecuencia de eventos adversos que el grupo placebo. Esto se reflejó en una razón de momios de 1,42 para eventos adversos totales y de 1,56 para eventos moderados o graves, valores que indican un aumento relativo en la probabilidad de presentar estos eventos con el tratamiento. Los efectos más frecuentes fueron de tipo colinérgico, como diarrea, náuseas, pérdida del apetito y vómitos; además, se describieron eventos como bradicardia, prolongación del intervalo QT, mareo y síncope. La suspensión por eventos adversos varió entre los estudios, con rangos de 7 % a 16 % para donepezilo, 2 % a 5,5 % para rivastigmina y 6,1 % a 44 % para galantamina. Aunque el perfil de seguridad suele ser

manejable, la tolerabilidad y la adherencia continúan siendo aspectos importantes en el seguimiento farmacoterapéutico de estos tratamientos⁸⁷.

Estos resultados permiten ubicar a los tratamientos convencionales como opciones con utilidad clínica documentada, especialmente para el manejo sintomático de la EA. No obstante, su interpretación debe diferenciarse de la de los anticuerpos anti-amiloide, porque los puntajes clínicos favorables observados con los tratamientos convencionales no reflejan una acción sobre la carga amiloide cerebral. Por tanto, estos fármacos continúan siendo relevantes por su experiencia de uso, accesibilidad y posibilidad de seguimiento clínico habitual, pero su objetivo terapéutico sigue siendo distinto al de las inmunoterapias anti-amiloide⁸⁷.

Los anticuerpos anti-amiloide se desarrollaron con una intención terapéutica distinta a la de los tratamientos convencionales. Su objetivo no es compensar alteraciones de la neurotransmisión, sino intervenir una alteración biológica específica mediante la reducción de beta-amiloide. En Clarity AD, la aleatorización consideró si los participantes utilizaban medicamentos aprobados para los síntomas de Alzheimer al inicio del estudio, como inhibidores de acetilcolinesterasa, memantina o ambos. Esto indica que lecanemab podía evaluarse en pacientes que recibían tratamiento sintomático estable. A partir de ello, puede considerarse que, en el futuro, los anticuerpos anti-amiloide podrían integrarse con tratamientos sintomáticos dentro de esquemas terapéuticos más completos. Sin embargo, todavía se requieren estudios diseñados específicamente para determinar si esta combinación ofrece un beneficio clínico superior al tratamiento convencional por sí solo⁵⁹.

Por lo anterior, la posible integración de anticuerpos anti-amiloide con tratamientos sintomáticos debe interpretarse con cautela. No basta con que ambos tipos de tratamiento puedan utilizarse en un mismo paciente; también es necesario demostrar que la combinación aporte un beneficio clínico adicional, mantenga un perfil de seguridad aceptable y no aumente de forma excesiva la carga diagnóstica y de seguimiento. Esto es relevante porque los anticuerpos anti-amiloide no solo incorporan un mecanismo terapéutico diferente, sino también mayores exigencias de confirmación de biomarcadores, monitoreo por RM y seguimiento especializado de seguridad⁸³.

El perfil de seguridad diferencial constituye un punto central de esta comparación. En los tratamientos convencionales, la vigilancia suele orientarse a la tolerabilidad clínica, la adherencia, las interacciones y las comorbilidades del paciente. En cambio, los anticuerpos anti-amiloide incorporan riesgos más específicos, como ARIA y reacciones relacionadas con la infusión, por lo que requieren un seguimiento más estructurado y dependiente de recursos diagnósticos. Esta diferencia implica que la seguridad de ambos grupos no se valore de la misma manera, mientras los tratamientos convencionales suelen manejarse mediante control clínico y ajuste farmacoterapéutico, las inmunoterapias anti-amiloide exigen selección estricta, neuroimagen y protocolos especializados de seguimiento^{83,87}.

Los costos relativos también diferencian de manera importante a ambos grupos terapéuticos. Los tratamientos convencionales suelen representar una alternativa de menor complejidad económica y logística, especialmente cuando existen presentaciones genéricas y vías de administración oral o transdérmica. En estos casos, el costo se relaciona principalmente con el medicamento, el ajuste de dosis y el seguimiento clínico habitual. En cambio, los anticuerpos anti-amiloide implican costos que van más allá del precio del biológico, ya que requieren infusiones, personal capacitado, confirmación diagnóstica mediante biomarcadores, resonancias magnéticas seriadas y capacidad de respuesta ante eventos adversos neurológicos. Por ello, la comparación económica no debe limitarse al costo directo del medicamento, sino incluir toda la ruta asistencial necesaria para administrarlo de forma segura^{83,86}.

La experiencia de uso favorece todavía a los tratamientos convencionales, debido a que forman parte del manejo clínico habitual de la EA y pueden adaptarse con mayor facilidad a distintos niveles de atención mediante vigilancia de tolerabilidad, interacciones, comorbilidades y adherencia. Los anticuerpos anti-amiloide, por el contrario, representan una incorporación más reciente y con criterios de uso más restrictivos, dirigidos principalmente a pacientes en fases tempranas, con confirmación biológica de amiloide y capacidad de seguimiento estrecho. Por tanto, su posible aplicación no debe analizarse únicamente desde la eficacia demostrada en ensayos, sino también desde la seguridad, los costos, la infraestructura disponible y la selección adecuada del paciente. En este sentido, los tratamientos convencionales y los anticuerpos anti-amiloide no deben entenderse como opciones equivalentes, sino como estrategias

farmacoterapéuticas diferentes que podrían ocupar lugares complementarios dentro del abordaje integral de la EA⁸⁶.

A partir de la evidencia revisada, se observa que la evaluación de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide no puede limitarse a describir su mecanismo de acción, sus resultados clínicos o sus eventos adversos de forma aislada. La interpretación farmacoterapéutica requiere integrar estos tres componentes, ya que el valor clínico de estos medicamentos depende de que la reducción amiloide se acompañe de un beneficio medible, de una seguridad aceptable y de condiciones reales para su implementación. En el contexto costarricense, la incorporación de terapias modificadoras de la enfermedad exigiría valorar no solo la evidencia internacional, sino también la selección adecuada de pacientes, los requisitos diagnósticos, el monitoreo por neuroimagen, la farmacovigilancia, los costos y la capacidad del sistema de salud para sostener una ruta clínica segura. Por ello, la siguiente sección integra la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad revisada con el fin de formular consideraciones aplicables a la práctica farmacoterapéutica costarricense.

4.3 Integrar la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad revisada sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide en una síntesis que permita formular consideraciones para la práctica farmacoterapéutica en Costa Rica.

La evidencia revisada sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide no puede trasladarse de forma automática al contexto costarricense, sino que requiere un análisis crítico de sus beneficios, riesgos y condiciones de implementación. Aunque en esta investigación se revisaron distintos anticuerpos anti-amiloide, el análisis de pertinencia para Costa Rica se centra en lecanemab y donanemab, debido a que estos presentan la evidencia clínica más consistente y una mayor relevancia terapéutica actual. En cambio, aducanumab, gantenerumab y solanezumab se consideran dentro del análisis general, pero no se priorizan para la discusión de implementación, ya que la evidencia revisada mostró resultados clínicos discordantes, no significativos o con menor aplicabilidad para sustentar una posible actualización farmacoterapéutica nacional. En este sentido, la discusión sobre lecanemab y donanemab no debe limitarse a la eficacia observada en los ensayos clínicos, sino que debe ampliarse hacia las implicaciones prácticas que tendría su uso en la atención de pacientes con EA.

El ensayo de van Dyck, et al.⁵⁹ aporta la base clínica más sólida para considerar a lecanemab dentro de una futura discusión farmacoterapéutica, debido a que fue evaluado en pacientes con EA temprana y confirmación de amiloide mediante PET o líquido cefalorraquídeo. Para el contexto costarricense, esto demuestra que el medicamento no fue estudiado en cualquier paciente con demencia, sino en una población muy específica. Por tanto, su posible pertinencia en Costa Rica dependería de la capacidad para identificar tempranamente a los pacientes candidatos y confirmar la presencia de patología amiloide antes de iniciar el tratamiento. En ausencia de ese diagnóstico biológico, el uso de este tipo de terapia perdería parte de su fundamento clínico y farmacodinámico.

Donanemab refuerza que la discusión actual sobre terapias anti-amiloide no se limita a lecanemab, sino que incluye otro anticuerpo con evidencia clínica en EA temprana. Sin embargo, su relevancia también depende de una selección estricta del paciente, ya que el ensayo incorporó criterios relacionados con biomarcadores amiloide y tau. Esto tiene una implicación directa para Costa Rica: si en el futuro se considera una actualización farmacoterapéutica con donanemab, sería necesario contar con una ruta diagnóstica capaz de confirmar que el paciente se encuentra en la etapa y perfil biológico donde la terapia tiene mayor justificación⁶⁰.

La seguridad modifica de forma importante la interpretación del beneficio clínico. Lecanemab requiere vigilancia estrecha por eventos como ARIA-E, ARIA-H, reacciones relacionadas con la infusión y posibles complicaciones hemorrágicas. Además, el riesgo no es igual en todos los pacientes, ya que se relaciona con factores como el genotipo APOE ε4, antecedentes de microhemorragias, condiciones cerebrovasculares y uso de anticoagulantes. Desde la perspectiva costarricense, su implementación tendría que acompañarse de RM basal y seriada, protocolos para detectar y manejar ARIA, educación al paciente y cuidador, y farmacovigilancia activa durante todo el proceso terapéutico⁸⁴.

Villain et al.⁸⁶ plantean que las inmunoterapias anti-amiloide requieren diagnóstico especializado, biomarcadores positivos, evaluación interdisciplinaria, criterios de exclusión y seguimiento radiológico. Para Costa Rica se evidencia que la incorporación de estas terapias no depende solo de la eficacia demostrada en países desarrollados, sino de la capacidad del sistema para sostener una estructura clínica compleja. En este sentido, la pertinencia de lecanemab y donanemab para una futura actualización farmacoterapéutica costarricense debería evaluarse a partir de condiciones mínimas:

diagnóstico temprano, acceso a biomarcadores, RM, personal capacitado, centros de infusión, farmacovigilancia y criterios de acceso equitativo.

La evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad permite considerar a lecanemab y donanemab como terapias relevantes para una futura actualización farmacoterapéutica en Costa Rica, pero no justifica una incorporación automática o generalizada. Su valor terapéutico se encuentra en el enlentecimiento del deterioro en pacientes cuidadosamente seleccionados, mientras que sus riesgos obligan a una vigilancia clínica y radiológica estricta. La principal consideración para Costa Rica no es únicamente si estos medicamentos son eficaces, sino si el sistema de salud puede garantizar una ruta segura, interdisciplinaria y sostenible para su eventual uso en la práctica clínica.

4.3.1 Significado terapéutico de los anticuerpos anti-amiloide para una actualización farmacoterapéutica

El significado terapéutico de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe analizarse desde la integración de la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad, y no únicamente desde la existencia de resultados positivos en ensayos clínicos. En este sentido, lecanemab y donanemab representan una posible transición en el abordaje farmacoterapéutico de la EA temprana, ya que introducen terapias dirigidas a un componente fisiopatológico de la enfermedad. Una posible incorporación o utilización de estos fármacos tienen la necesidad de valorar si el beneficio clínico observado puede trasladarse a una práctica real que cuente con diagnóstico preciso, selección adecuada del paciente y vigilancia estrecha de seguridad⁸².

Desde la perspectiva farmacodinámica, el valor de estas terapias se relaciona con su capacidad para intervenir sobre formas de beta-amiloide asociadas con la fisiopatología de la enfermedad. No obstante, para efectos de una actualización farmacoterapéutica, este mecanismo sólo adquiere relevancia clínica cuando se vincula con resultados medibles en pacientes con EA temprana. Por ello, el análisis para Costa Rica no debe centrarse únicamente en que estos anticuerpos reducen la carga amiloide, sino en que dicha acción farmacológica ha mostrado utilidad clínica en poblaciones específicas, previamente seleccionadas mediante criterios diagnósticos y biomarcadores⁵⁹.

La evidencia clínica disponible permite considerar a lecanemab y donanemab como los anticuerpos anti-amiloide con mayor pertinencia actual para una discusión farmacoterapéutica. Ambos medicamentos han sido evaluados en EA temprana, lo cual indica que su posible uso se dirige a personas en etapas iniciales y con confirmación biológica de la patología. Esto desplaza la práctica farmacoterapéutica desde una decisión basada principalmente en síntomas hacia una decisión clínica más compleja, donde el diagnóstico biológico y la estratificación del paciente se vuelven indispensables⁶⁰.

La seguridad constituye el elemento que condiciona con mayor fuerza el significado terapéutico de estos anticuerpos. La presencia de ARIA-E, ARIA-H y el riesgo de complicaciones hemorrágicas obliga a interpretar el beneficio clínico junto con la capacidad de monitoreo y manejo del riesgo. En consecuencia, una eventual actualización farmacoterapéutica en Costa Rica se debería de plantear como un proceso clínico que incluya RM basal y seriada, evaluación de factores de riesgo, educación del paciente y cuidador, y farmacovigilancia activa⁸⁴.

La evidencia revisada sugiere que los anticuerpos anti-amiloide podrían cambiar la práctica farmacoterapéutica en Costa Rica al introducir una opción modificadora del curso clínico en pacientes con Alzheimer temprano. Sin embargo, ese cambio no dependería únicamente de la aprobación internacional ni de la eficacia demostrada en países desarrollados, sino de la capacidad del sistema para garantizar una ruta de atención segura, interdisciplinaria y equitativa. Por tanto, el significado terapéutico de lecanemab y donanemab para Costa Rica no debe limitarse a su posible incorporación como nuevos medicamentos, sino entenderse como una oportunidad de actualización farmacoterapéutica, diagnóstica, clínica, radiológica y de farmacovigilancia, cuyas condiciones deben evaluarse antes de considerar una implementación segura en la práctica nacional⁸⁶.

4.3.2 Selección estricta del paciente candidato

La selección del paciente candidato constituye uno de los puntos más importantes para valorar una actualización farmacoterapéutica con anticuerpos monoclonales anti-amiloide en Costa Rica. El primer cambio en la práctica farmacoterapéutica sería pasar de una indicación basada principalmente en síntomas hacia una decisión terapéutica sustentada en etapa clínica, confirmación biológica de la enfermedad, riesgo individual y

capacidad de seguimiento. La selección estricta no debe verse como una limitación del tratamiento, sino como una condición necesaria para que el posible beneficio clínico tenga una justificación razonable frente a los riesgos y cargas que implica su uso⁸⁶.

Desde esta perspectiva, el paciente candidato debería corresponder a una persona con EA en etapa temprana, con deterioro cognitivo leve o demencia leve, y con bajo impacto en las actividades de la vida diaria. El uso de anticuerpos anti-amiloide se ha orientado a etapas en las que todavía existe una posibilidad de modificar parcialmente la progresión clínica, antes de que el deterioro funcional sea avanzado. Para Costa Rica, esto implica que una eventual implementación requeriría fortalecer la detección temprana, ya que muchos pacientes podrían llegar al sistema de salud cuando la enfermedad se encuentra en fases más avanzadas y, por tanto, fuera del perfil esperado para estas terapias⁸⁶.

Por otro lado, la confirmación de patología amiloide es indispensable para definir la candidatura terapéutica. El uso de estos anticuerpos no se justificaría únicamente con una sospecha clínica de Alzheimer, porque existen otras causas de deterioro cognitivo y demencia que pueden coexistir o confundirse con esta enfermedad. Por esta razón, la selección del paciente tendría que incorporar biomarcadores, como PET amiloide o líquido cefalorraquídeo, y en algunos escenarios biomarcadores tau, especialmente cuando se requiere mayor certeza diagnóstica o estratificación de la enfermedad. En el contexto costarricense, hay que evaluar que, sin un acceso real y protocolizado a diagnóstico biológico, la indicación podría volverse imprecisa y aumentar el riesgo de tratar pacientes que no corresponden al perfil adecuado⁸⁶.

También se debe integrar una valoración de seguridad antes de iniciar el tratamiento. En Clarity AD muestran que los criterios de elegibilidad incluyeron EA temprana con confirmación amiloide, deterioro objetivo de memoria y RM de selección, con exclusión de pacientes que presentaran más de cuatro microhemorragias o patología extensa de sustancia blanca. Asimismo, se consideraron trastornos hemorrágicos y uso de anticoagulantes como factores relevantes para la inclusión o exclusión. Esto tiene una implicación directa, ya que antes de considerar estos medicamentos, se debe identificar

pacientes con bajo riesgo radiológico y vascular, porque el perfil de seguridad condiciona la pertinencia del tratamiento⁸⁴.

El riesgo asociado a ARIA y a complicaciones hemorrágicas obliga a que la selección no dependa de una decisión individual, sino de una valoración clínica especializada e interdisciplinaria. La evidencia señala que factores como la homocigosis APOE ϵ 4, la presencia de microhemorragias cerebrales, la sospecha de angiopatía amiloide cerebral, el antecedente de enfermedad cerebrovascular y el uso de fármacos antitrombóticos pueden modificar el balance beneficio-riesgo. Por tanto, en Costa Rica, la selección del paciente candidato tendría que apoyarse en criterios de exclusión claros, evaluación neurológica o geriátrica especializada, revisión farmacoterapéutica y análisis radiológico previo, de manera que la decisión de iniciar tratamiento no dependa únicamente de la disponibilidad del medicamento⁸².

En la práctica clínica también es fundamental la presencia de un cuidador o informante confiable, porque estos tratamientos requieren asistencia a infusiones, vigilancia de síntomas, cumplimiento de controles, comunicación de cambios neurológicos y comprensión realista del beneficio esperado. Para Costa Rica, esto significa que la candidatura terapéutica no debería valorar solo al paciente desde el punto de vista biológico, sino también su red de apoyo y su capacidad de cumplir un seguimiento prolongado. En ausencia de acompañamiento adecuado, el riesgo de retrasar la detección de eventos adversos o abandonar el monitoreo podría comprometer la seguridad del tratamiento⁸⁶.

La selección de pacientes para este tratamiento sería una condición central para cualquier discusión sobre lecanemab o donanemab en Costa Rica. La evidencia respalda una indicación restringida a personas con Alzheimer temprano, biomarcadores compatibles, bajo riesgo hemorrágico, posibilidad de RM, ausencia de contraindicaciones relevantes y apoyo suficiente para sostener el seguimiento. Por ello, una futura actualización farmacoterapéutica no debería iniciar por la pregunta de si el medicamento está disponible, sino por la definición de qué paciente costarricense podría recibirlo de forma segura, justificada y clínicamente responsable.

4.3.3 Requisitos diagnósticos y de monitoreo

El diagnóstico y monitoreo en la evidencia revisada muestra que estas terapias no pueden indicarse únicamente a partir de una sospecha clínica de demencia tipo Alzheimer, ya que su fundamento terapéutico depende de confirmar que el paciente realmente presenta patología amiloide. Por esta razón, el diagnóstico clínico debe complementarse con biomarcadores, de manera que la decisión terapéutica no se base solo en síntomas cognitivos, sino en una caracterización más precisa de la enfermedad. Esto implica que debe evaluarse si existe acceso real, oportuno y protocolizado a pruebas como PET amiloide o biomarcadores en líquido cefalorraquídeo⁸⁶.

El diagnóstico biológico también permite delimitar mejor el perfil del paciente candidato. En las recomendaciones de implementación revisadas, se plantea que la positividad amiloide puede documentarse mediante biomarcadores como disminución de A β 42 en líquido cefalorraquídeo, alteración de la relación A β 42/A β 40 o PET amiloide positivo. Además, se considera que la presencia de biomarcadores tau puede aumentar la certeza diagnóstica o ayudar a definir el estadio biológico de la enfermedad, aunque su uso puede ser más difícil de generalizar por limitaciones de disponibilidad y costo⁸⁶.

La RM basal representa un requisito clave antes de iniciar tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-amiloide, ya que permite identificar condiciones que podrían aumentar el riesgo durante la terapia. En los datos de seguridad de Clarity AD, la selección de pacientes incluyó una resonancia de tamizaje y excluyó a quienes presentaban más de cuatro microhemorragias o patología extensa de sustancia blanca. Además, se consideraron factores como trastornos hemorrágicos y uso de anticoagulantes, debido a su posible relación con complicaciones vasculares. Por tanto, para Costa Rica, la RM no tendría solo una función diagnóstica general, sino que actuaría como un filtro de seguridad para determinar si el paciente puede recibir el tratamiento con un riesgo aceptable⁸⁴.

En Clarity AD, la aparición de ARIA fue monitoreada mediante resonancias magnéticas seriadas, con lectura local y central, y con evaluación de severidad radiográfica. Esto demuestra que la seguridad de estas terapias no puede depender

únicamente de que el paciente presente síntomas, ya que muchos eventos pueden detectarse primero por imagen. El uso de estos fármacos requeriría protocolos definidos de RM, personal con experiencia en la interpretación de estos hallazgos y una comunicación rápida entre radiología, neurología y el equipo tratante⁸⁴.

En el caso de Costa Rica, este punto requiere una verificación específica, ya que la existencia de tecnologías diagnósticas generales no equivale necesariamente a una ruta completa para el uso de anticuerpos anti-amiloide. La información disponible permite identificar recursos relacionados, como la prueba de relación beta-amiloide 42/40 en líquido cefalorraquídeo ofrecida en el ámbito privado, la cual se plantea como apoyo para la detección de EA. Sin embargo, para una eventual implementación de lecanemab o donanemab sería necesario confirmar si el país cuenta con acceso clínico rutinario y protocolizado a biomarcadores completos, incluyendo PET amiloide, PET tau cuando sea pertinente, A β 42/A β 40, tau total y tau fosforilada, además de RM basal y seriada con lectura especializada para ARIA. Esto sería una condición crítica que debe evaluarse antes de considerar una actualización farmacoterapéutica con estas terapias.

4.3.4 Seguridad, farmacovigilancia y manejo del riesgo

La seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide debe analizarse como un componente central de su posible valor terapéutico, y no como un aspecto secundario posterior a la eficacia. En el caso de lecanemab, los datos actualizados de Clarity AD muestran que los eventos adversos más frecuentes incluyeron reacciones relacionadas con la infusión, ARIA-H, ARIA-E y cefalea. Aunque muchos eventos de ARIA fueron asintomáticos o de intensidad radiológica leve a moderada, su relevancia clínica radica en que pueden asociarse con edema, microhemorragias, siderosis superficial o, en casos menos frecuentes, complicaciones hemorrágicas más graves⁸⁴.

La evidencia muestra que ARIA-E fue más frecuente en portadores de APOE ϵ 4 y que ARIA-H también se relaciona con hallazgos hemorrágicos como microhemorragias y siderosis superficial. Esto implica que la seguridad no puede abordarse con una vigilancia general igual para todos los pacientes, sino mediante una estratificación previa del riesgo. En una eventual incorporación farmacoterapéutica tendría que definir cómo se evaluaría el riesgo individual antes de iniciar tratamiento, qué pacientes deberían

excluirse o vigilarse con mayor intensidad, y cómo se comunicaría esta información al paciente y a su cuidador dentro del consentimiento informado⁸⁴.

Muchos pacientes con EA son adultos mayores y pueden presentar comorbilidades cardiovasculares o recibir tratamientos antitrombóticos, incluyendo anticoagulantes y antiagregantes cuando corresponda. Por ello, en una eventual implementación en Costa Rica, la revisión farmacoterapéutica tendría un papel importante para identificar tratamientos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de sangrado, orientar la selección del paciente y fortalecer la farmacovigilancia durante el uso de anticuerpos anti-amiloide⁸⁴.

A partir de estos riesgos, la farmacovigilancia de los anticuerpos anti-amiloide debería entenderse como un proceso clínico activo y no solo como el reporte posterior de eventos adversos. Esto implicaría definir un circuito de seguridad desde antes de iniciar el tratamiento: revisión de antecedentes cerebrovasculares, análisis de medicamentos concomitantes con riesgo de sangrado, confirmación de que el paciente puede cumplir controles clínicos y radiológicos, educación al cuidador sobre signos de alarma y establecimiento de criterios institucionales para suspender, continuar o reiniciar la terapia. Este enfoque aporta una respuesta práctica al problema de seguridad, ya que permite pasar de una vigilancia reactiva a una prevención organizada del riesgo. Desde la práctica farmacéutica, esto también abriría un espacio relevante para participar en la revisión de anticoagulantes, antiagregantes y otros medicamentos de riesgo, así como en el seguimiento de reacciones por infusión y en el reporte sistemático de eventos adversos. Por tanto, para Costa Rica, la seguridad de lecanemab y donanemab no debería depender solo del prescriptor, sino de una ruta compartida entre el equipo clínico, radiología, farmacia, enfermería, el paciente y su cuidador⁸⁶.

La seguridad, la farmacovigilancia y el manejo del riesgo son condiciones que determinan si lecanemab o donanemab podrían ser aplicables en la práctica costarricense. La evidencia no obliga a descartar estas terapias por sus riesgos, pero sí impide considerarlas como medicamentos de uso amplio o de seguimiento convencional. Para Costa Rica, la respuesta clínica sería responsable si se acompaña de criterios de exclusión

bien definidos, estratificación del riesgo, revisión farmacoterapéutica, monitoreo radiológico, educación del paciente y cuidador, y un sistema de farmacovigilancia capaz de actuar antes y después de que aparezcan eventos adversos relevantes.

4.3.5 Factibilidad de implementación en Costa Rica

La factibilidad de implementar anticuerpos monoclonales anti-amiloide en Costa Rica depende de que el sistema pueda sostener una ruta de atención completa, desde la identificación del paciente candidato hasta el seguimiento de seguridad durante el tratamiento. La evidencia revisada muestra que estas terapias modifican la organización de la atención del paciente con EA, porque requieren diagnóstico temprano, confirmación biológica, selección estricta, seguimiento radiológico, manejo de eventos adversos y coordinación interdisciplinaria. Por tanto, la pregunta clínica no es solo si lecanemab o donanemab podrían incorporarse al país, sino si el sistema cuenta con una estructura capaz de sostener todo el proceso terapéutico antes, durante y después de la administración del medicamento⁸⁶.

El uso de estos fármacos en Costa Rica tendría que ser gradual y centralizada. No sería razonable plantear un uso amplio en todos los niveles de atención, ya que estos medicamentos requieren recursos que no corresponden a una prescripción convencional. Una alternativa sería iniciar con una ruta especializada en centros de referencia, donde se concentren la valoración neurológica o geriátrica, el acceso a biomarcadores, la RM, la administración intravenosa, la revisión farmacoterapéutica y la farmacovigilancia. Este modelo permitiría reducir el riesgo de indicaciones inadecuadas, mejorar la selección del paciente y generar experiencia nacional antes de considerar una expansión más amplia⁸⁶.

La seguridad del uso de los anticuerpos anti-amiloide se acompañó de RM basal y seriada para detectar ARIA y otros hallazgos de riesgo. Por esta razón, Costa Rica tendría que garantizar no solo acceso a RM, sino también protocolos de lectura orientados a microhemorragias, siderosis superficial, edema y otras alteraciones relevantes. Esto convierte a radiología en un componente central de la ruta terapéutica, ya que la seguridad del paciente dependería de detectar hallazgos antes de que se conviertan en eventos clínicamente graves⁸⁴.

La factibilidad de implementación no depende únicamente de contar con el medicamento, biomarcadores o equipos de resonancia magnética, sino también de disponer de recurso humano capacitado para utilizar estos elementos de forma adecuada. Costa Rica tendría que valorar si cuenta con neurólogos, geriatras, radiólogos, farmacéuticos clínicos, personal de enfermería y equipos de infusión capacitados para sostener una ruta terapéutica segura. Esto es especialmente importante porque el riesgo de ARIA no solo exige realizar RM, sino también interpretarlas correctamente y tomar decisiones oportunas ante hallazgos radiológicos o síntomas neurológicos^{84,86}.

En este contexto, la formación de recurso humano debería considerarse una condición necesaria antes de una implementación amplia. Los neurólogos y geriatras tendrían un papel central en confirmar que el paciente se encuentre en una etapa clínica adecuada y que cumpla criterios de elegibilidad. Los radiólogos necesitarían experiencia en la identificación de edema, microhemorragias y siderosis superficial compatibles con ARIA. Además, los farmacéuticos clínicos podrían participar en la revisión farmacoterapéutica, la detección de medicamentos que aumenten riesgos, la educación al paciente y cuidador, y el seguimiento de farmacovigilancia. Sin esta capacitación, la disponibilidad del medicamento no garantizaría una atención segura, ya que podrían aumentar los riesgos de selección inadecuada, detección tardía de eventos adversos o seguimiento incompleto del tratamiento^{84,86}.

Un componente importante es la capacidad operativa para administrar y dar seguimiento al tratamiento. Lecanemab, por ejemplo, requiere administración intravenosa periódica, y este tipo de terapia demanda coordinación entre prescripción, farmacia, preparación, centro de infusión, control clínico y vigilancia de eventos adversos. La implementación tendría que valorar si los centros de salud disponen de personal, tiempos de atención, espacios físicos, registros clínicos y mecanismos de farmacovigilancia suficientes para sostener tratamientos prolongados. Sin esta estructura, la incorporación del medicamento podría aumentar la carga asistencial sin garantizar un seguimiento adecuado⁸².

La factibilidad también debe considerar el costo y la equidad. Estas terapias no solo implican el precio del medicamento, sino también el costo acumulado de biomarcadores, resonancias magnéticas, infusiones, consultas especializadas, seguimiento de eventos adversos y apoyo al cuidador. En Costa Rica se debería evitar un escenario en el que solo algunos pacientes puedan acceder a diagnóstico biológico o monitoreo adecuado. La implementación tendría mayor pertinencia si se acompaña de criterios nacionales de priorización, consentimiento informado, evaluación de costo-efectividad y mecanismos que reduzcan desigualdades en el acceso⁸⁶.

La factibilidad de lecanemab y donanemab en Costa Rica debe entenderse como condicionada, pero no descartada. La evidencia internacional permite considerarlos como terapias relevantes para un futuro tratamiento farmacológico, sin embargo, su implementación responsable requeriría construir primero una ruta clínica nacional. Así, el aporte para Costa Rica no es recomendar una incorporación inmediata, sino proponer que cualquier uso futuro se realice de forma progresiva, protocolizada y evaluada, para que el beneficio clínico potencial no se vea superado por limitaciones diagnósticas, logísticas o de seguridad. Además, estas condiciones de implementación se relacionan directamente con aspectos éticos y de acceso, ya que la disponibilidad de biomarcadores, RM, especialistas y monitoreo podría generar diferencias entre los pacientes que pueden completar la ruta terapéutica y aquellos que no. Por esta razón, la discusión sobre factibilidad debe complementarse con una valoración ética sobre selección de pacientes, equidad, consentimiento informado y priorización de recursos.

4.3.6 Consideraciones éticas y de acceso

Las consideraciones éticas y de acceso adquieren un peso importante en la discusión sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide, porque el beneficio clínico esperado debe valorarse frente a riesgos, costos y cargas asistenciales. En este sentido, la decisión terapéutica no debería presentarse al paciente y su familia como una opción capaz de detener la enfermedad, sino como una intervención con beneficios delimitados y condiciones estrictas de seguimiento. Para Costa Rica, esto implica que cualquier posible uso de lecanemab o donanemab tendría que acompañarse de un consentimiento informado amplio, donde se explique de forma comprensible el alcance real del tratamiento, los

riesgos de ARIA, la posibilidad de suspensión, la necesidad de controles por RM y la carga que supondría asistir a infusiones y citas de seguimiento⁸².

Desde esta perspectiva, la respuesta ética no consiste en descartar estas terapias por su complejidad, sino en definir criterios transparentes de priorización. Tendría más sentido plantear una incorporación progresiva y regulada, dirigida inicialmente a pacientes que cumplan criterios clínicos, biológicos y de seguridad claramente establecidos. Esto permitiría reducir indicaciones inadecuadas, evitar expectativas irreales y proteger a pacientes que no tendrían un perfil favorable para el tratamiento. Además, permitiría generar experiencia nacional antes de ampliar su uso, lo cual es relevante en terapias donde el beneficio, el riesgo y la carga logística deben evaluarse en condiciones reales de práctica clínica⁸⁶.

Este tipo de terapias puede tener una relación costo-beneficio difícil de justificar si se considera solo el precio del medicamento y un efecto clínico de magnitud limitada. En Costa Rica, este análisis debería ampliarse más allá del costo del fármaco, incorporando biomarcadores, resonancias, infusiones, consultas especializadas, manejo de eventos adversos y apoyo al cuidador. Es necesario valorar si la inversión requerida produciría un beneficio clínico proporcional y si no desplazaría recursos necesarios para otros componentes de la atención integral del Alzheimer⁸³.

En el contexto costarricense, esta incorporación progresiva también tendría que considerar la dimensión regulatoria e institucional. Antes de plantear el uso clínico de lecanemab o donanemab, sería necesario verificar el registro sanitario ante el Ministerio de Salud, si han sido evaluados bajo la categoría correspondiente a medicamentos biológicos o biotecnológicos y si existe alguna solicitud de inclusión en la LOM de la CCSS. Además, si el país no cuenta inicialmente con experiencia clínica amplia en estas terapias, una alternativa sería generar evidencia local mediante registros de pacientes tratados, estudios observacionales o protocolos aprobados por instancias ético-científicas, de manera que la toma de decisiones futura se base no solo en evidencia internacional, sino también en datos de seguridad, acceso y factibilidad en la práctica costarricense.

Además del estado regulatorio, una eventual implementación debería contemplar mecanismos de gobernanza clínica y un plan específico de farmacovigilancia activa. En Costa Rica existe un sistema nacional de farmacovigilancia basado principalmente en la

notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por parte de profesionales de salud, y el Ministerio de Salud dispone de formularios, alertas, boletines e informes relacionados con seguridad de medicamentos. Sin embargo, por el perfil de riesgo de los anticuerpos anti-amiloide, este mecanismo podría ser insuficiente si se utiliza de forma aislada. La presencia de eventos como ARIA y reacciones relacionadas con la infusión exige un seguimiento más estructurado, con registro de pacientes tratados, vigilancia clínica programada, monitoreo por RM y comunicación entre los servicios responsables de neurología, geriatría, radiología, farmacia, enfermería y farmacovigilancia institucional^{84,92}.

En este contexto, un plan de farmacovigilancia activa para anticuerpos anti-amiloide en Costa Rica debería incluir una evaluación basal antes del inicio del tratamiento. Esta etapa permitiría documentar variables como edad, etapa clínica de la EA, confirmación de patología amiloide, resultado de RM basal, antecedentes de alteraciones hemorrágicas o hallazgos radiológicos relevantes, comorbilidades, uso de medicamentos concomitantes y condiciones que puedan modificar el balance beneficio-riesgo. Esta información sería necesaria para seleccionar adecuadamente al paciente y para contar con un punto de comparación durante el seguimiento, especialmente porque la seguridad de estas terapias depende de detectar oportunamente cambios clínicos o radiológicos compatibles con ARIA^{84,86}.

Para lecanemab, el seguimiento radiológico debe considerarse desde antes de iniciar el tratamiento. La información de prescripción recomienda realizar una RM basal y controles de RM aproximadamente una semana antes de la tercera, quinta, séptima y decimocuarta infusión. Esto muestra que la vigilancia de seguridad debe ser programada y no depender únicamente de la aparición de síntomas, ya que ARIA puede identificarse mediante neuroimagen antes de generar manifestaciones clínicas evidentes. Por tanto, si este medicamento se considerara en Costa Rica, se tendría que garantizar disponibilidad de RM en esos momentos del tratamiento, lectura radiológica oportuna y comunicación rápida con el equipo clínico para decidir la continuidad, interrupción temporal o suspensión del medicamento⁹⁴.

Para donanemab, las recomendaciones de uso apropiado plantean un esquema de vigilancia radiológica específico para la detección de ARIA. En este caso, se recomienda realizar RM antes de la segunda, tercera, cuarta y séptima administración del

medicamento, así como una RM antes de la duodécima administración en pacientes con mayor riesgo. Además, la evaluación por RM debe realizarse en cualquier momento si aparecen síntomas o hallazgos clínicos que hagan sospechar ARIA. Este seguimiento concentrado en las primeras administraciones refleja que el riesgo de seguridad no puede manejarse solo mediante vigilancia espontánea, sino que requiere controles programados y definidos desde el inicio del tratamiento. Para Costa Rica, esto implicaría establecer previamente cuáles pacientes necesitarían mayor vigilancia, cómo se coordinarían las RM, quién interpretaría los hallazgos radiológicos y qué equipo tomaría la decisión clínica ante cambios compatibles con ARIA⁹⁵.

En ambos casos, el seguimiento clínico debería acompañar cada administración del medicamento. Las variables para monitorear incluirían síntomas neurológicos nuevos, cefalea, confusión, mareo, alteraciones visuales, convulsiones, reacciones relacionadas con la infusión, cambios funcionales, interrupciones del tratamiento, hospitalizaciones y adherencia al monitoreo. Además, los controles radiológicos permitirían identificar hallazgos compatibles con ARIA, como edema, microhemorragias o siderosis superficial. De esta manera, el seguimiento no dependería únicamente de que el evento adverso sea notificado de forma espontánea, sino de una vigilancia programada y documentada durante todo el proceso terapéutico^{94,95}.

El plan también debería definir criterios clínicos para la interrupción temporal o suspensión definitiva del tratamiento, de acuerdo con la gravedad del evento adverso, los hallazgos en RM, la presencia de síntomas neurológicos, la recurrencia de ARIA, la imposibilidad de completar el monitoreo requerido o la pérdida del perfil de paciente candidato. Estos criterios no deberían quedar a decisión aislada de un único profesional, sino establecerse en una ruta nacional revisada por un equipo interdisciplinario. Esto permitiría que la continuidad del tratamiento se valore según el balance beneficio-riesgo de cada paciente y no solo por la disponibilidad del medicamento^{84,86}.

Por tanto, la farmacovigilancia activa no se limitaría a reportar eventos adversos después de ocurridos, sino que permitiría documentar la experiencia nacional, identificar patrones de seguridad, evaluar la adherencia al monitoreo y generar información útil para futuras decisiones de actualización farmacoterapéutica. En el contexto costarricense, este componente sería indispensable para que una posible incorporación de anticuerpos anti-amiloide se realice con criterios de seguridad, trazabilidad y responsabilidad clínica.

Otra alternativa es promover evidencia local antes de una expansión amplia del uso clínico. En Costa Rica, la investigación biomédica con seres humanos requiere evaluación por Comités Ético Científicos acreditados, cuya función es proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de las personas participantes. Esto permitiría que, si en el futuro se plantea el uso de estas terapias en condiciones controladas o mediante registros observacionales, se generen datos nacionales sobre selección de pacientes, eventos adversos, adherencia al monitoreo, carga asistencial y barreras de acceso. De esta manera, la discusión ética no se limitaría a aceptar o rechazar la innovación, sino a construir evidencia costarricense para decidir con mayor responsabilidad⁹³.

Ante este panorama, lecanemab y donanemab deben analizarse no solo como avances farmacológicos, sino como intervenciones que requieren condiciones clínicas, institucionales y éticas para su uso responsable. La discusión sobre acceso no puede separarse de la seguridad ni de la capacidad del sistema para sostener el seguimiento necesario. Por ello, la pertinencia de estos anticuerpos en Costa Rica debe valorarse desde una visión integrada, que relacione la evidencia disponible con las posibilidades reales de aplicación en la práctica farmacoterapéutica nacional.

4.3.7 Respuesta clínica integrada para la práctica farmacoterapéutica en Costa Rica

La integración de la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad permite conocer que lecanemab y donanemab representan los anticuerpos monoclonales anti-amiloide con mayor relevancia actual para una posible actualización farmacoterapéutica en EA temprana. Sin embargo, su significado clínico no debe reducirse a la aprobación internacional ni a la reducción de beta-amiloide observada en los ensayos clínicos. El verdadero cambio que introducen estas terapias es que obligan a replantear el abordaje del Alzheimer desde una práctica centrada principalmente en el manejo sintomático hacia un modelo más especializado, donde la decisión terapéutica depende de confirmar la biología de la enfermedad, seleccionar adecuadamente al paciente y sostener un seguimiento de seguridad durante todo el tratamiento^{59,60}.

Para Costa Rica, esta evidencia conduce a una respuesta clínica condicionada, ya que la pertinencia de estos anticuerpos dependería de que el país pueda construir una ruta asistencial capaz de identificar pacientes con Alzheimer temprano, confirmar patología amiloide, valorar factores de riesgo, realizar resonancia magnética basal y seriada,

administrar infusiones, manejar ARIA y registrar eventos adversos. En este sentido, el cambio farmacoterapéutico no sería únicamente agregar lecanemab o donanemab como farmacoterapia, sino modificar la forma en que se diagnostica, selecciona, trata y monitorea al paciente candidato^{82,86}.

Al analizar el contexto nacional, se identifican algunos recursos que podrían relacionarse con esta ruta, pero que no permiten asumir por sí solos una capacidad completa de implementación. Costa Rica cuenta con tecnología PET/CT en el CICANUM de la Universidad de Costa Rica, con aplicación diagnóstica en estudios oncológicos y neurológicos. En el ámbito privado se identifica la disponibilidad de la prueba beta-amiloide 42/40 en líquido cefalorraquídeo. No obstante, para el uso de anticuerpos anti-amiloide sería necesario confirmar si existe acceso clínico rutinario, oportuno y protocolizado a PET amiloide, PET tau cuando sea pertinente, biomarcadores completos en líquido cefalorraquídeo y lectura radiológica especializada para ARIA^{88,89}.

Desde el punto de vista regulatorio e institucional, una eventual actualización farmacoterapéutica con lecanemab o donanemab tendría que diferenciar entre aprobación internacional, registro sanitario nacional y disponibilidad dentro del sistema público costarricense. En Costa Rica, el registro sanitario puede consultarse o tramitarse mediante la plataforma Regístrelo, pero la disponibilidad institucional dependería de procesos propios de la Caja Costarricense de Seguro Social, como la posible incorporación a la LOM. La LOM funciona como el instrumento que organiza los medicamentos disponibles para uso institucional bajo el enfoque de medicamentos esenciales, considerando criterios como necesidad epidemiológica, eficacia, seguridad, calidad, farmacología clínica y sostenibilidad del sistema. Por ello, la aprobación por agencias regulatorias internacionales, o incluso un eventual registro sanitario nacional, no garantizaría por sí solo acceso dentro del sistema público. Antes de plantear una recomendación de uso en Costa Rica, sería necesario verificar el estado regulatorio de estos anticuerpos, su evaluación como medicamentos biológicos o biotecnológicos, su inclusión o no en la LOM y los mecanismos de financiamiento o acceso institucional^{90,91}.

La seguridad constituye el principal punto que impide considerar estas terapias como medicamentos de uso amplio o convencional. La evidencia revisada muestra que ARIA-E, ARIA-H, microhemorragias, siderosis superficial, reacciones por infusión y riesgo hemorrágico requieren una vigilancia más estructurada que la utilizada para los

tratamientos sintomáticos tradicionales. En Costa Rica, esto tendría una implicación directa para la farmacovigilancia, no sería suficiente depender únicamente del reporte espontáneo de sospechas de reacciones adversas. Si en el futuro se utilizaran estos anticuerpos, sería recomendable implementar un registro activo de pacientes tratados, seguimiento de eventos adversos, control de resonancias, documentación de suspensiones o reinicios y participación del farmacéutico^{84,92}.

La participación del farmacéutico sería indispensable, ya que el uso de lecanemab y donanemab no se limita a la administración de un medicamento, sino que implica un seguimiento farmacoterapéutico continuo. Su aporte sería relevante desde la valoración inicial del paciente, mediante la revisión de medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de sangrado, como anticoagulantes o antiagregantes, hasta la identificación de posibles interacciones, duplicidades terapéuticas y condiciones que modifiquen el balance beneficio-riesgo. Además, el farmacéutico debe participar en la educación del paciente y cuidador sobre el alcance real del tratamiento, la importancia de asistir a infusiones y controles por resonancia magnética, el reconocimiento de síntomas de alarma y el reporte oportuno de eventos adversos. En el contexto costarricense, esta función adquiere especial importancia porque permitiría fortalecer la farmacovigilancia activa y favorecer un uso más seguro, racional y protocolizado de estas terapias dentro de un equipo interdisciplinario^{84,86}.

La implementación responsable también tendría que incorporar una dimensión ética y de generación de evidencia local. Antes de ampliar el uso clínico, Costa Rica podría valorar la creación de registros observacionales o protocolos institucionales aprobados por Comités Ético Científicos. Estos comités son órganos encargados de evaluar y dar seguimiento a investigaciones biomédicas con participación humana, con el fin de proteger los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de las personas participantes. En este contexto, su participación sería relevante si en el futuro se plantean estudios o registros sobre el uso de lecanemab y donanemab en población costarricense, ya que permitiría documentar resultados reales bajo criterios éticos y científicos adecuados. Esto facilitaría evaluar no solo eficacia y seguridad, sino también adherencia al monitoreo, disponibilidad de biomarcadores, tiempos de atención, costos y barreras de acceso. De esta manera, la innovación se asumiría con datos que se integrarían progresivamente, que orienten decisiones más justas y sostenibles en el tiempo⁹³.

A partir de lo anterior, la respuesta clínica para Costa Rica es que lecanemab y donanemab pueden considerarse terapias relevantes para una futura actualización farmacoterapéutica, pero no como medicamentos de incorporación inmediata ni de uso amplio. Su eventual implementación debería depender de que el sistema de salud pueda garantizar condiciones mínimas de seguridad, acceso, seguimiento y evaluación. En este sentido, antes de considerar su uso clínico, Costa Rica debería cumplir al menos con los siguientes requisitos:

- Definir criterios nacionales de elegibilidad, dirigidos a pacientes con EA temprana y con un perfil clínico, biológico y de seguridad compatible con el tratamiento.
- Garantizar la confirmación de patología amiloide mediante biomarcadores disponibles, validados y accesibles dentro de una ruta diagnóstica protocolizada.
- Verificar el estado regulatorio nacional de lecanemab y donanemab, su evaluación como medicamentos biológicos o biotecnológicos, y su posible inclusión o mecanismo de acceso dentro del sistema público.
- Asegurar disponibilidad de RM basal y seriada, con lectura radiológica especializada para la detección de ARIA y comunicación oportuna con el equipo tratante.
- Contar con centros de infusión y equipos interdisciplinarios capacitados, incluyendo neurología, geriatría, radiología, farmacia, enfermería y farmacovigilancia institucional.
- Establecer un plan de farmacovigilancia activa, con registro de pacientes tratados, eventos adversos, hallazgos por RM, interrupciones, suspensiones, reinicios y adherencia al monitoreo.
- Implementar consentimiento informado estandarizado y educación al paciente y cuidador sobre el beneficio esperado, los riesgos, los síntomas de alarma y la carga asistencial del tratamiento.
- Realizar una evaluación de costo-equidad que valore no solo el precio del medicamento, sino también biomarcadores, resonancias, infusiones, consultas, manejo de eventos adversos y posibles barreras de acceso.

- Promover evidencia local mediante registros observacionales o protocolos evaluados por instancias ético-científicas antes de una expansión amplia del uso clínico.

En conjunto, estos requisitos muestran que la pertinencia de lecanemab y donanemab para Costa Rica no depende únicamente de su disponibilidad como medicamentos, sino de la capacidad del sistema para integrar diagnóstico, tratamiento, monitoreo y farmacovigilancia dentro de una ruta clínica segura. La evidencia revisada permite reconocer que ambos anticuerpos representan un avance frente al tratamiento sintomático tradicional, porque actúan sobre un mecanismo fisiopatológico específico y han mostrado enlentecimiento del deterioro en pacientes con EA temprana. Sin embargo, ese beneficio es limitado y condicionado, por lo que no puede interpretarse como una respuesta terapéutica general para todos los pacientes con Alzheimer.

De esta manera, el principal aporte de esta integración es establecer que una futura actualización farmacoterapéutica en Costa Rica debería construirse de forma progresiva, regulada y basada en evidencia. La incorporación de estas terapias solo tendría sentido si se acompaña de criterios claros de selección, confirmación biológica de la enfermedad, seguimiento radiológico oportuno, manejo estructurado del riesgo, participación interdisciplinaria, educación al paciente y cuidador, y evaluación de costo-equidad. Por tanto, la respuesta al objetivo planteado es que lecanemab y donanemab sí pueden considerarse alternativas relevantes para una discusión farmacoterapéutica futura en el país, pero únicamente bajo condiciones que garanticen un uso seguro, ético, equitativo y clínicamente justificado.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

A partir del análisis de la evidencia farmacodinámica, clínica y de seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide para el tratamiento de la EA, se identificaron hallazgos relevantes que permiten responder los objetivos planteados en esta investigación. En conjunto, los resultados muestran diferencias importantes entre los anticuerpos evaluados, confirman que lecanemab y donanemab concentran el mayor respaldo actual y evidencian que su posible pertinencia para Costa Rica depende no solo de la eficacia demostrada en estudios internacionales, sino también de condiciones diagnósticas, clínicas, radiológicas, farmacovigilantes, regulatorias y éticas que deben ser valoradas de forma integral. Con base en ello, se formulan las siguientes conclusiones:

- En relación con el primer objetivo específico, se concluye que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide presentan diferencias farmacodinámicas según la especie de A β que reconocen. Lecanemab se dirige principalmente a protofibrillas solubles, donanemab al A β piroglutamato presente en placas, aducanumab y gantenerumab a formas agregadas de A β , y solanezumab a A β soluble. Estas diferencias determinan mecanismos de acción y respuestas biológicas particulares, por lo que cada anticuerpo debe analizarse de forma individual.
- Lecanemab y donanemab presentan los fundamentos farmacodinámicos más relevantes dentro de los anticuerpos revisados, debido a que su mecanismo de acción se relaciona con especies de beta-amiloide biológicamente significativas y con reducción medible de la carga amiloide cerebral. Sin embargo, ambos medicamentos no deben interpretarse como equivalentes, ya que lecanemab se dirige principalmente a protofibrillas solubles de beta-amiloide, mientras que donanemab reconoce formas de A β piroglutamato asociadas a placas amiloides. Esta diferencia permite comprender que su valor farmacoterapéutico depende de la relación entre blanco molecular, actividad farmacodinámica y posible traducción clínica.
- En relación con el segundo objetivo específico, se concluye que la evidencia clínica más consistente corresponde a lecanemab y donanemab, los cuales demostraron reducción de carga amiloide acompañada de enlentecimiento del deterioro cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer

temprana. No obstante, el beneficio observado debe interpretarse de forma precisa, ya que no corresponde a curación, recuperación cognitiva ni detención completa de la enfermedad, sino a una disminución parcial de la velocidad de progresión clínica.

- La seguridad constituye uno de los principales factores que condicionan el uso clínico de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide. La evidencia revisada mostró que eventos como ARIA-E, ARIA-H, microhemorragias, siderosis superficial, reacciones relacionadas con la infusión y complicaciones hemorrágicas deben incorporarse al balance beneficio-riesgo. Por ello, estas terapias requieren selección estricta del paciente, identificación de factores de riesgo, resonancia magnética basal y seriada, vigilancia clínica continua y criterios definidos para interrupción o suspensión del tratamiento.
- La revisión bibliográfica realizada presenta limitaciones metodológicas propias de su diseño. Al basarse en literatura científica publicada, ensayos clínicos, revisiones y documentos regulatorios o institucionales disponibles al momento de la búsqueda, los resultados dependen de la calidad, alcance y heterogeneidad de las fuentes incluidas. Además, no se realizó un metaanálisis propio ni se analizaron datos clínicos nacionales de pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-amiloide en Costa Rica. Por esta razón, las conclusiones sobre factibilidad, seguridad y pertinencia para el contexto costarricense deben interpretarse como consideraciones derivadas de la evidencia revisada, y no como resultados de implementación local.
- En relación con el tercer objetivo específico, se concluye que la posible pertinencia de lecanemab y donanemab para Costa Rica no dependería únicamente de su eficacia demostrada en estudios internacionales, sino de la capacidad del sistema de salud para construir una ruta clínica segura y protocolizada. Esta ruta tendría que incluir diagnóstico temprano, confirmación biológica de patología amiloide, criterios nacionales de elegibilidad, resonancia magnética basal y seriada, centros de infusión, manejo de ARIA, farmacovigilancia activa, educación al paciente y cuidador, y participación de un equipo interdisciplinario.

- En respuesta a la pregunta de investigación, se concluye que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, especialmente lecanemab y donanemab, sí representan una opción relevante para una futura actualización farmacoterapéutica en Costa Rica; sin embargo, su incorporación no debería plantearse como inmediata, automática ni generalizada. La evidencia revisada respalda su posible valor en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana y confirmación biológica de patología amiloide, pero su uso solo sería clínicamente justificable si el país garantiza condiciones de seguridad, equidad, sostenibilidad, monitoreo especializado y farmacovigilancia activa.

5.2 Recomendaciones

De acuerdo con todo el proceso de análisis e investigación, se recomienda para futuros trabajos de esta índole los siguientes aspectos:

- Realizar estudios observacionales prospectivos en Costa Rica sobre pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana que, en el futuro, puedan recibir anticuerpos monoclonales anti-amiloide. Estos estudios permitirían documentar en práctica real la selección de pacientes, confirmación de biomarcadores, adherencia al monitoreo por resonancia magnética, frecuencia de eventos adversos, aparición de ARIA, interrupciones del tratamiento y resultados clínicos observados fuera de los ensayos clínicos.
- Desarrollar investigaciones que integren biomarcadores con desenlaces clínicos y funcionales, sin utilizar la reducción de beta-amiloide como único indicador de utilidad terapéutica. Para ello, se recomienda que futuros estudios valoren de forma conjunta escalas cognitivas, funcionalidad diaria, progresión de dependencia, calidad de vida, carga del cuidador, eventos adversos y continuidad del tratamiento, con el fin de diferenciar entre actividad farmacodinámica y beneficio clínico real.
- Establecer criterios nacionales de evaluación para terapias modificadoras de la enfermedad de Alzheimer, dirigidos al Ministerio de Salud y a la Caja Costarricense de Seguro Social. Estos criterios deberían definir los requisitos

mínimos para valorar medicamentos como lecanemab y donanemab, incluyendo evidencia clínica, seguridad, necesidad de biomarcadores, condiciones de monitoreo, sostenibilidad financiera, registro sanitario, posible inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos y mecanismos de acceso equitativo.

- Desarrollar análisis de costo-efectividad, impacto presupuestario y costo-equidad antes de considerar una incorporación institucional de lecanemab o donanemab en Costa Rica. Estos análisis deberían contemplar no solo el precio del medicamento, sino también biomarcadores, resonancias magnéticas, infusiones, consultas especializadas, farmacovigilancia, manejo de eventos adversos, capacitación del personal y carga económica indirecta para pacientes y cuidadores.
- Implementar estudios de preferencias de pacientes y cuidadores sobre el uso de anticuerpos anti-amiloide. Estos estudios permitirían conocer cómo valoran el beneficio esperado, el riesgo de ARIA, la necesidad de infusiones, los controles por resonancia magnética, los costos indirectos, la carga asistencial y la toma de decisiones compartida. Esta información sería necesaria porque la aceptación de estas terapias depende no solo de la evidencia clínica, sino también de la comprensión y disposición de quienes asumirían el tratamiento y su seguimiento.
- Desarrollar proyectos piloto institucionales antes de una expansión amplia del uso clínico, en centros con capacidad diagnóstica, radiológica, farmacéutica y asistencial suficiente. Estos proyectos permitirían evaluar la factibilidad real de una ruta costarricense, identificar limitaciones operativas, medir tiempos de atención, documentar eventos adversos y definir ajustes antes de considerar una implementación más amplia.
- Diseñar un programa de capacitación para el personal de salud antes de una eventual implementación, dirigido a médicos, farmacéuticos, profesionales de enfermería, radiología y farmacovigilancia institucional. Esta capacitación debería enfocarse en selección de pacientes, interpretación del beneficio clínico, administración segura, educación al paciente y cuidador, identificación de

síntomas sugestivos de ARIA, criterios de suspensión, seguimiento farmacoterapéutico y reporte de eventos adversos.

- Crear un registro nacional de pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-amiloide, en caso de que estas terapias lleguen a utilizarse en Costa Rica. Este registro debería recopilar información estandarizada sobre diagnóstico, biomarcadores, resonancias magnéticas, medicamento utilizado, eventos adversos, ARIA, interrupciones, suspensiones, reinicios, adherencia al monitoreo y evolución clínica. Su utilidad sería fortalecer la farmacovigilancia activa, generar evidencia nacional de práctica real y apoyar futuras decisiones sobre seguridad, acceso y pertinencia farmacoterapéutica, tomando como referencia experiencias internacionales de registros para nuevas terapias en enfermedad de Alzheimer.
- Elaborar una propuesta específica de intervención farmacéutica dentro de una futura ruta nacional de atención. Esta propuesta debería definir los momentos de participación del farmacéutico, incluyendo valoración previa al tratamiento, revisión de medicamentos concomitantes, identificación de fármacos que aumenten el riesgo de sangrado, educación al paciente y cuidador, seguimiento posterior a la infusión, apoyo a la adherencia al monitoreo y comunicación de eventos adversos al equipo interdisciplinario.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. Lancet [Internet]. 2021 [consultado el 2 de febrero del 2026]; 397(10284):1577–1590. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8354300/pdf/nihms-1717670.pdf>
2. Gómez L, Reyes G, Silva M, López G, Cárdenas M. Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. Gac Med Mex. [Internet] 2022 [consultado el 2 de febrero del 2026];158(4):244–251. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v158n4/0016-3813-gmm-158-4-244.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. Ginebra: OMS; 2025 [consultado el 2 de febrero del 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Alzheimer's Association. ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer? [Internet]. 2024 [consultado el 2 de febrero del 2026]. Disponible en: <https://www.alz.org/es-mx/alzheimer-demencia/que-es-la-enfermedad-de-alzheimer>
5. Reuben D, Kremen S, Maust D. Dementia prevention and treatment: a narrative review. JAMA Intern Med. [Internet]. 2024 [consultado el 2 de febrero del 2026]; 184(4): E1-E10. Disponible en: https://escholarship.org/content/qt69n6v3wh/qt69n6v3wh_noSplash_eaab293582233f7a0b17cd00a7b24010.pdf
6. Guiu Segura J. Avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. FMC [Internet]. 2025 [consultado el 2 de febrero del 2026]; 33 (1): 47-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207225002488>
7. Alkhalifa A, Ali H, Al-Ghraiyyah N, Mokhlif A, Syropoulou V. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Evidence, ARIA Risk, and Precision Patient Selection. J Pers Med [Internet]. 2025 [consultado el 6 de febrero del 2026]; 15 (437): 2-26. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12470750/pdf/jpm-15-00437.pdf>
8. Organización Panamericana de la Salud. *La demencia en América Latina y el Caribe: prevalencia, incidencia, repercusiones y tendencias a lo largo del tiempo*

- [Internet]. OPS. 2023 [consultado el 6 de febrero del 2026]. Disponible en: <https://iris.paho.org/server/api/core/bitstreams/22103334-37e6-4f0c-b00b-90f0f128ea86/content>
9. Consejo Nacional de la Persona Adulta Mayor (CONAPAM). *Plan nacional para la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas: esfuerzos compartidos 2014-2024* [Internet]. San José, Costa Rica: CONAPAM. 2014 [consultado el 28 de marzo del 2026]. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/Costa-Rica-National-Dementia-Plan.pdf>
 10. Miranda E, Valerio D, Hernández H, Chaves C, Peralta M, Corrales L, et al. Características clínicas de los casos de demencia diagnosticados en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. *Acta Med Costarric* [Internet]. 2015 [consultado el 16 de febrero de 2026];57(3):130-136. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v57n3/art06v57n3.pdf>
 11. Tang Y, Yang K, Yang X, Ying P, Zhou M. Temporal trend and attributable risk factors of Alzheimer's disease and other dementias burden in China: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Alzheimer's & dementia* [Internet]. 2024 [consultado el 2 de febrero del 2026]; 20 (11): 7872-7882. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11567818/pdf/ALZ-20-7871.pdf>
 12. Sanabria A, Alvarado I, Monge C. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer. *Rev eNeurobiología* [Internet]. 2016 [consultado el 2 de febrero del 2026]; 7 (15): 3-10. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/unidadHSJD/alzheimer.pdf>
 13. Byeong-Hyeon K, Sujin K, Nam Y, Park Y, Shin S, Moon M. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives. *Translational Neurodegeneration* [Internet]. 2025 [consultado el 6 de febrero del 2026]; 14 (6): 2-19. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11771116/pdf/40035_2025_Article_465.pdf

14. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). La población de 65 años y más en Costa Rica se duplicará en los próximos 20 años [Internet]. San José: INEC; 2024 [consultado el 6 de febrero del 2026]. Disponible en: <https://inec.cr/noticias/poblacion-65-anos-mas-costa-rica-se-duplicara-los-proximos-20-anos>
15. Fornaguera J, Segura N, Montero B. Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada. Neuroeje. [Internet]. 2024 [consultado el 2 de febrero del 2026]; 31 (2): 5-9. Disponible en: <https://www.neuroeje.com/articulos/67.pdf>
16. Nnaemeka Okoro R. Biosimilar medicines uptake: The role of the clinical pharmacist. Explor Res Clin Soc Pharm [Internet]. 2021 [consultado el 6 de febrero del 2026]; 1-3. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9031038/pdf/main.pdf>
17. Helmuth Laura. Detangling Alzheimer's Disease: New insights into the biological bases of the most common cause of dementia are pointing to better diagnostics and possible therapeutics. Sci Aging Knowledge Environ. [Internet]. 2003 [consultado el 8 de febrero del 2026]; 2003 (43): 1-6. Disponible en: <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sageke.2003.43.0a2>
18. Selkoe Dennis. Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. American Physiological Society [Internet]. 2001[consultado el 13 de febrero del 2026]; 81 (2): 741-760. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.2001.81.2.741>
19. Mohajeri M, Saini K, Schultz J, Wollmer M, Hock C, Nitsch R. Passive Immunization against β -Amyloid Peptide Protects Central Nervous System (CNS) Neurons from Increased Vulnerability Associated with an Alzheimer's Disease-causing Mutation. J Biol Chem [Internet]. 2002 [consultado el 13 de febrero de 2026]; 277(36):33012-33017. Disponible en: <https://www.jbc.org/action/showPdf?pii=S0021-9258%2820%2974452-2>
20. Fillit HM. The Pharmacoeconomics of Alzheimer's Disease. Am J Manag Care [Internet]. 2000 [consultado el 13 de febrero de 2026]; 6(22): 1139-1147.

Disponible

en:

https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/ajmc/ac5af2d0e1c09959316bf6d0a78279f4624716a0.pdf/AMSub22_2000FillitAS1139.pdf

21. Gelinas D, DaSilva K, Fenili D, George-Hyslop P, McLaurin J. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 [consultado el 13 de febrero de 2026];101(2):14657–14662. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC521991/pdf/pnas-0404866101.pdf>
22. Alzheimer's association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2025 [consultado el 13 de febrero del 2026]; 21(5): 5-50. Disponible en: <https://www.alz.org/getmedia/ef8f48f9-ad36-48ea-87f9-b74034635c1e/alzheimers-facts-and-figures.pdf>
23. Jack C, Andrews J, Beach T, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2024 [consultado el 13 de febrero del 2026]; 20(8): 5143–5169. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11350039/pdf/ALZ-20-5143.pdf>
24. Lim S, Lee Y, Yoon S, Won J, Chung J, Yoon S. Sex differences in efficacy/safety of anti-amyloid-beta monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *Transl Clin Pharmacol* [Internet]. 2025 [consultado el 13 de febrero de 2026];33(4): 212-223. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12806652/pdf/tcp-33-212.pdf>
25. Bobbins K, Davies M, Lynn E, Roy D, Yeomans A, Shakir S. Safety and effectiveness of the anti-amyloid monoclonal antibody (mAb) drug lecanemab for early Alzheimer's disease: The pharmacovigilance perspective. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2025 [consultado el 13 de febrero de 2026]; 91(5): 1352-1360. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/bcp.70021>
26. Imbimbo B, Ippati S, Watling M, Imbimbo C. Role of monomeric amyloid- β in cognitive performance in Alzheimer's disease: Insights from clinical trials with secretase inhibitors and monoclonal antibodies. *Pharmacol Res* [Internet]. 2022

- [consultado el 13 de febrero de 2026]; 187: 106631. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661822005771>
27. Zhao Z, Liu Y, Ruan S, Hu Y. Current Anti-Amyloid- β Therapy for Alzheimer's Disease Treatment: From Clinical Research to Nanomedicine. Dovepress [Internet]. 2023 [consultado el 13 de febrero de 2026]; 18: 7825–7845. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10749171/pdf/ijn-18-7825.pdf>
28. Wrigley S, Huynh A, Amadoru S, Zeimer H, Woodward M, Braitberg G, et al. Monoclonal Antibody Therapies in Alzheimer's Disease: A Guide for Emergency Physicians. *Emergency Medicine Australasia* [Internet]. 2025 [consultado el 13 de febrero de 2026]; 37 (1): 1-9. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12598438/pdf/EMM-37-0.pdf>
29. Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. *Frontiers in aging neuroscience* [Internet]. 2022 [consultado el 13 de febrero de 2026]; 14 (870517): 1-8. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9039457/pdf/fnagi-14-870517.pdf>
30. Dantas J, Mutarelli A, Navalha D, Dagostin C, Romeiro P, Felix N, et al. Efficacy of anti-amyloid- β monoclonal antibody therapy in early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* [Internet]. 2024 [consultado el 14 de febrero de 2026]; 45: 2461–2469. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/375734818_Efficacy_of_anti-amyloid-ss_monoclonal_antibody_therapy_in_early_Alzheimer's_disease_a_systematic_review_and_meta-analysis
31. Papaliagkas Vasileios. Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: Progress, Pitfalls, and the Path Ahead. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025 [consultado el 14 de febrero de 2026]; 26(19): 1-9. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/19/9529>
32. Elamin S, Shibli A, Shaito A, Al-Maadhadi M, Zolezzi M, Pedersen S. Anti-amyloid monoclonal antibody therapies in Alzheimer's disease – a scoping review. *Neuroscience* [Internet]. 2025 [consultado el 14 de febrero de 2026]; 589:

- 50-61. Disponible en:
<https://www.ibroneuroscience.org/action/showPdf?pii=S0306-4522%2825%2901003-6>
33. Cummings JL. Maximizing the benefit and managing the risk of anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease: Strategies and research directions. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2025 [consultado el 14 de febrero de 2026]; 22 (3): 1-9. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12047478/pdf/main.pdf>
34. Hsu C, Hsu T, Kao Y, Lin Y, Thompson T, Carvalho A The efficacy and safety of anti-amyloid monoclonal antibody versus acetylcholinesterase inhibitor with an in-depth analysis across genotypes and disease stages: a systematic review and meta-analysis. *JPAD* [Internet]. 2025 [consultado el 14 de febrero de 2026]; 12(8): 1-10. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12413725/pdf/main.pdf>
35. Tolar M, Abushakra S, Hola J, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2020 [consultado el 14 de febrero de 2026]; 12(1): 2-10. Disponible en:
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7424995/pdf/13195_2020_Article_663.pdf
36. Brockmann R, Nixon J, Bryan L, Ismaeel I. Impacts of FDA approval and Medicare restriction on anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease: patient outcomes, healthcare costs, and drug development. *Lancet Reg Health Am* [Internet]. 2023 [consultado el 14 de febrero de 2026]; 20(1): 1-5. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9996432/pdf/main.pdf>
37. Álvarez A, Rodríguez J, Salas A. Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica. *Rev Med Sinergia* [Internet]. 2020 [consultado el 2 de febrero del 2026]; 5(4): 442. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2020/rms204i.pdf>

38. Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, Vora LK. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: Breaking the memory barrier. Ageing Research Reviews [Internet]. 2024 [consultado el 31 de marzo de 2026]; 101: 1-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156816372400299X?via%3Dihub>
39. Bermejo F, Ser T. Controversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2024 [consultado el 31 de marzo de 2026]; 13 (2): 1-24. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10816332/pdf/jcm-13-00536.pdf>
40. Huque H, Eramudugolla R, Chidiac B, Ee N, Ehrenfeld L, Matthews FE, et al. Could country-level factors explain sex differences in dementia incidence and prevalence? A systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis [Internet]. 2023 [consultado el 31 de marzo de 2026]; 91 (4): 1231-1241. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9986694/pdf/jad-91-jad220724.pdf>
41. Evans R, Bonilla R, Salvatierra R, Gonzáles L. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS. SALUD EN PERSPECTIVA. [Internet]. 2023 [consultado el 4 de abril de 2026]. Disponible en: <https://uh.ac.cr/file/download/8558>
42. He S, Su W, Wen X, Lu S, Cao B, Yan B, et al. Non-Genetic Risk Factors of Alzheimer's Disease: An Updated Umbrella Review. The journal of prevention of Alzheimer's disease [Internet]. 2024 [consultado el 7 de abril de 2026]; 11(4): 917-927. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11266231/pdf/main.pdf>
43. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen I, Kleindan L, Moreno S, Amin N, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. Nature Genetics [Internet]. 2022 [consultado el 7 de abril de 2026]; 54(4): 412-436. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41588-022-01024-z>
44. Guariano A, Favieri F, Boncompagni I, Agostini F, Cantone M, Casagrande M. Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. Frontiers in

- Aging Neuroscience [Internet]. 2019 [consultado el 10 de abril de 2026]; 10 (437): 1-21. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6341024/pdf/fnagi-10-00437.pdf>
45. Safiri S, Ghaari A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. Frontiers in Medicine [Internet]. 2024 [consultado el 10 de abril de 2026]; 11: 1-26. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11682909/pdf/fmed-11-1474043.pdf>
46. National Institute on Aging. La enfermedad de Alzheimer [Internet]. 2021 [consultado el 10 de abril de 2026]; 1-7. Disponible en: <https://order.nia.nih.gov/sites/default/files/2023-05/alzheimers-enfermedad.pdf>
47. Bello M, Olalekan K, Ugusman A, Mohamed W, Kamal H, Husna N, et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. Aging Neurosci [Internet]. 2022 [consultado el 25 de abril de 2026]; 14 (742408): 1-10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.742408/full>
48. Cai J, Liu Y, Haojun F. Review on pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. Developmental Dynamics [Internet]. 2024 [consultado el 27 de abril de 2026]; 254(4): 296-305. Disponible en: <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/dvdy.762>
49. Chen J, Li S, Zhang F, Deng J, Zeng L, et al. Amyloid Precursor Protein: A Regulatory Hub in Alzheimer's Disease. Aging and disease [Internet]. 2024 [consultado el 27 de abril de 2026]; 15(1), 201–216. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10796103/pdf/ad-15-1-201.pdf>
50. Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. Protein & cell [Internet]. 2024 [consultado el 30 de abril de 2026]; 16(2), 83-104. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11786724/pdf/pwae026.pdf>

51. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Hyun S. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular psychiatry* [Internet]. 2021 [consultado el 1 de mayo de 2026]; 26(10), 5481–5495. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8758495/pdf/41380_2021_Article_1249.pdf
52. Zhou F, Zhao Y, Sun Y, Chen W. Molecular Insights into Tau Pathology and its Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease. *Journal of Integrative Neuroscience* [Internet]. 2024 [consultado el 1 de mayo de 2026]; 23(11): 1-7. Disponible en: <https://www.imrpress.com/journal/JIN/23/11/10.31083/j.jin2311197>
53. Kim A, Al Jerdi S, MacDonald R, Trigg C. Alzheimer's disease and its treatment–yesterday, today, and tomorrow. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2024 [consultado el 3 de mayo de 2026]; 15(139912): 1-21. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11167451/pdf/fphar-15-1399121.pdf>
54. Singh B, Day C, Abdella S, Garg S. Alzheimer's disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2024 [consultado el 2 de mayo de 2026]; 367: 402-420. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365924000622#ab0005>
55. Van Dyck C. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biological psychiatry* [Internet]. 2018 [consultado el 7 de mayo de 2026]; 83(4): 1-10. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5767539/pdf/nihms909363.pdf>
56. Cummings J, Leisgang A, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs*. [Internet]. 2024 [consultado el 7 de mayo de 2026]; 38(1): 5-19. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10789674/pdf/40259_2023_Article_633.pdf
57. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimers Dement*. [Internet]. 2024

- [consultado el 10 de mayo de 2026]; 10: 1-21. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/trc2.12465>
58. Budd 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 Alzheimers Dis*. [Internet]. 2022 [consultado el 17 de junio de 2026]; 2(9): 197-209. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2022.30>
59. Van Dyck C, Swanson C, Aisen P, Bateman R, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. [Internet]. 2023 [consultado el 17 de junio de 2026]; 388(1): 9-20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2212948>
60. Sims J, Zimmer J, Evans C, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2023 [consultado el 17 de junio de 2026]; 330(6): 512-526. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807533>
61. Bateman R, Smith J, Donohue M, Delmar P, Abbas R, Salloway S, et al. Two phase 3 trials of gantenerumab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 [consultado el 17 de junio de 2026]; 389(20): 1862-1875. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10794000/pdf/nihms-1946860.pdf>
62. Sperling R, Donohue M, Raman R, Rafii M, Johnson K, Masters C, et al. Trial of solanezumab in preclinical Alzheimer's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 [consultado el 17 de junio de 2026]; 389(12): 1096-1106. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2305032>
63. Ebell M, Barry H, Baduni K, Grasso G. Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* [Internet]. 2024 [consultado el 18 de junio de 2026]; 22 (1): 50-62. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11233076/pdf/0220050.pdf>
64. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack Jr C, Poussaint TY, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease

- Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 2022 [consultado el 18 de junio de 2026]; 43(9): E19-E33. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9451628/pdf/zj4E19.pdf>
65. Barbosa B, Franca E, Machado R , Vendramini W , Ferreira N, Figueredo M, et al. Use of anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease in Brazil: a position paper from the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Dement Neuropsychol [Internet]. 2024 [consultado el 19 de junio de 2026]; 18: 1-12. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11556288/pdf/1980-5764-DN-18-e2024C002.pdf>
66. Sánchez R, Alcolea D, Amer G, Balasa M, Casado I, Fortea J, et al. Recomendaciones para el uso apropiado de anticuerpos antiamiloides en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del Grupo de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Neurología [Internet]. 2025 [consultado el 19 de junio de 2026]; 502075: 1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485326000666>
67. Mummery C, Rasmussen J, Blackburn D, Coulthard E, Davies R, Dorsey R. Lecanemab appropriate use recommendations for clinical practice in the UK. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2025 [consultado el 19 de junio de 2026]; 97: 372-382. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/97/5/372.full.pdf>
68. Liao W, Yu Q, Chen B, Chen H, Zou L, Xie H, et al. Effectiveness, safety, and biomarker dynamics of lecanemab in Chinese Alzheimer's disease population: a multicenter real-world study. Alzheimers Dement [Internet]. 2025 [consultado el 19 de junio de 2026]; 22: 1-12. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alz.71231>
69. Ministerio de Salud de Costa Rica [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud; 2016 [consultado el 20 de junio de 2026]. Norma Nacional de Atención a Personas Adultas con Deterioro Cognitivo y Demencia; [54 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/ministerio-de-salud/legislacion->

[sanitaria/legislacion-servicios-de-salud/8704-norma-nacional-de-atencion-a-personas-adultas-con-deterioro-cognitivo-y-demencia/file](#)

70. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici G, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzheimers Dis [Internet]. 2023 [consultado el 20 de junio de 2026]; 10(3): 2-16. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10313141/pdf/nihms-1897534.pdf>
71. Caja Costarricense de Seguro Social [Internet]. San José, Costa Rica: CCSS; 2025 [consultado el 20 de junio de 2026]. Hospitales de la CCSS; [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/hospitales>
72. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. San José, Costa Rica: SCIJ; 2011 [consultado el 20 de junio de 2026]. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. Decreto Ejecutivo N.º 37006-S; [16 pantallas aprox.]. Disponible en: https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=72232
73. Ministerio de Salud de Costa Rica [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud; [consultado el 20 de junio de 2026]. Sistema de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) en línea: Noti-FACEDRA; [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/regulacion-de-la-salud/farmacovigilancia/formularios-de-notificacion-rams/1093-sistema-de-notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-de-medicamentos-ram-en-linea-noti-facedra/file>
74. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. San José, Costa Rica: SCIJ; 2009 [consultado el 20 de junio de 2026]. Reglamento del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social. Reglamento N.º 8314; [18 pantallas aprox.]. Disponible en: https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=64865&nValor3=77035&strTipM=TC

75. Ross E, Weinberg M, Arnold S. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. *JAMA Neurol* [Internet]. 2022 [consultado el 21 de junio de 2026]; 79(5): 478–487. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8961406/>
76. Jiang X, Lv G, Mendes M, Wu J, Yuan J, Lu K. Lifetime cost-effectiveness of lecanemab for early Alzheimer’s disease. *Front Public Health* [Internet]. 2025 [consultado el 21 de junio de 2026]; 14: 1-8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2026.1692508/full>
77. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. San José, Costa Rica: SCIJ; 2020 [consultado el 21 de junio de 2026]. Perfil profesional del farmacéutico general. Reglamento N.º 19; [12 pantallas aprox.]. Disponible en: https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=94650&nValor3=126078&strTipM=TC
78. Azuero A. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria KOINONIA* [Internet]. 2018 [consultado 25 de febrero de 2026]; 1(8): 110-124. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7062667>
79. Hernández R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta [Internet]. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2018 [consultado 25 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://bellasartes.upn.edu.co/wp-content/uploads/2024/11/METODOLOGIA-DE-LA-INVESTIGACION-Sampieri-Mendoza-2018.pdf>
80. Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los “Niveles de Evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev. Chilena de Cirugía*. [Internet]. 2009 [consultado el 18 de marzo del 2026]; 61 (6): 582-595. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhcir/v61n6/art17.pdf>
81. Renteros M, Barreto R, Huapaya D, Tovar M, Alvarado R, Rivera O, et al. The Efficacy of Solanezumab in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic

- Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Pharmaceutics* [Internet]. 2025 [consultado el 22 de junio del 2026]; 17(8): 1-12. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12389259/pdf/pharmaceutics-17-00999.pdf>
82. Knopman D, Hershey L. Implications of the Approval of Lecanemab for Alzheimer Disease Patient Care: Incremental Step or Paradigm Shift?. *Neurology* [Internet]. 2023 [consultado el 22 de junio del 2026]; 101(14): 610-618. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10573150/pdf/WNL-2023-000274.pdf>
83. Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. *Revue Neurologique* [Internet]. 2022 [consultado el 25 de junio del 2026]; 178(10): 1011-1026. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537872200738X?via%3Dihub>
84. Honig L, Sabbagh M, van Dyck C, Sperling R, Hersch S, Matta A, Giorgi L. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* [Internet]. 2024 [consultado el 25 de junio del 2026]; 16(105): 1-10. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11084061/pdf/13195_2024_Article_1441.pdf
85. Xu H, Garcia S, Jönsson L, Wimo A, Nordström P, Eriksdotter M. Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality. *Neurology* [Internet]. 2021 [consultado el 25 de junio del 2026]; 96(17): e2220-e2229. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8166426/pdf/NEUROLOGY2020082248.pdf>
86. Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 2: putative scenarios and timeline in case of approval, recommendations for use, implementation, and ethical considerations in France. *Revue Neurologique* [Internet]. 2022 [consultado el 27 de junio del 2026];

- 178(10): 999-1009. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378722007871?via%3Dihub>
87. Kim Y, Kang D, Kim G, Kim K, Kim H, Na S, et al. Clinical Practice Guidelines for Dementia: Recommendations for Cholinesterase Inhibitors and Memantine. Dement Neurocogn Disord [Internet]. 2025 [consultado el 27 de junio de 2026]; 24(1): 1-23. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11813556/pdf/dnd-24-1.pdf>
88. Universidad de Costa Rica, Centro de Investigación en Ciencias Atómicas, Nucleares y Moleculares [Internet]. San José, Costa Rica: UCR; [consultado el 29 de junio de 2026]. Laboratorio Ciclotrón PET/CT; [4 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://vinv.ucr.ac.cr/es/unidades/centro-de-investigacion-en-ciencias-atomicas-nucleares-y-moleculares-cicanum>
89. Hospital Clínica Bíblica [Internet]. San José, Costa Rica: Hospital Clínica Bíblica; [consultado el 29 de junio de 2026]. Beta-amiloide relación 42/40 en LCR; [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.clinicabiblica.com/catalogo-laboratorio-clinico/211791230522>
90. Ministerio de Salud de Costa Rica, Regístrelo [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud; 2026 [consultado el 29 de junio de 2026]. Regístrelo: trámites de registro sanitario; [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://registrelo.go.cr/>
91. Caja Costarricense de Seguro Social, Dirección de Farmacoepidemiología, Comité Central de Farmacoterapia [Internet]. San José, Costa Rica: CCSS; 2014 [consultado el 29 de junio de 2026]. Lista Oficial de Medicamentos y Normativa 2014; [305 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/lom2014.pdf>
92. Ministerio de Salud de Costa Rica [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud; [consultado el 29 de junio de 2026]. Farmacovigilancia; [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/51-farmacovigilancia>

93. Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social [Internet]. San José, Costa Rica: CENDEISSS; [consultado el 29 de junio de 2026]. Comités Éticos Científicos CEC; [5 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cendeisss.sa.cr/comites-eticos-cientificos-cecs/>
94. Eisai Inc. LEQEMBI® (lecanemab-irmb) prescribing information [Internet]. Nutley (NJ): Eisai Inc.; 2025 [consultado el 8 de julio de 2026]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761375s000lbl.pdf
95. Rabinovici G, Selkoe D, Schindler S, Aisen P, Apostolova L, Atri A, et al. Donanemab: appropriate use recommendations. J Prev Alzheimers Dis. [Internet]. 2025 [consultado el 8 de julio de 2026]; 12(5): 1-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2274580725000949>

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo A: Clasificación de Niveles de Evidencia según Sackett.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Kamatham PT, et al. / <i>Ageing Research Reviews</i> / 2024	38	Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: Breaking the memory barrier	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión de la literatura sobre fisiopatología, diagnóstico y estrategias terapéuticas en enfermedad de Alzheimer, incluyendo biomarcadores, neuroimagen, inteligencia artificial y terapias en desarrollo, con énfasis en tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.	Se describe que la enfermedad de Alzheimer es multifactorial y se relaciona con depósito de β -amiloide, tau, neuroinflamación, estrés oxidativo y disfunción sináptica. La revisión resume herramientas diagnósticas actuales. En terapéutica, destaca que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, junto con otras estrategias en investigación, muestran potencial modificador de enfermedad, aunque persisten limitaciones por la heterogeneidad de la patología, las dificultades diagnósticas tempranas y los retos en el desarrollo terapéutico.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Bermejo F, et al. / <i>Journal of Clinical Medicine</i> / 2024	39	Controversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa sobre la historia, evolución conceptual, hipótesis, diagnóstico, terapias y perspectivas futuras de la EA, con selección bibliográfica basada principalmente en Medline y Google Scholar, priorizando artículos relevantes y recientes, además de textos históricos.	La revisión muestra que el concepto de EA ha cambiado de forma importante desde su descripción inicial hasta su definición biológica actual. Señala que la hipótesis amiloide ha dominado el campo, pero con resultados terapéuticos limitados. Resalta que en los adultos mayores predominan patologías mixtas y que la incidencia de demencia/Alzheimer ha disminuido en algunos países desarrollados. Los autores concluyen que el concepto actual de Alzheimer no es unánime, que se requiere una reevaluación de su definición y que su futuro clínico siendo incierto.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Organización Mundial de la Salud / OMS / 2025	3	Demencia	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión bibliográfica elaborada por la OMS con síntesis de datos epidemiológicos globales sobre demencia, incluyendo frecuencia, impacto, formas clínicas, factores de riesgo y prevención.	La OMS reporta que en 2021 alrededor de 57 millones de personas vivían con demencia en el mundo y que esta cifra podría aumentar a 78 millones en 2030 y 139 millones en 2050. También indica que la EA es la forma más común de demencia y representa entre 60% y 70% de los casos. Señala que la demencia es la séptima causa de defunción y una de las principales causas de discapacidad y dependencia en personas mayores.
Alzheimer's Association / <i>Alzheimers & Dementia</i> / 2025	22	Alzheimer's disease facts and figures	Reporte epidemiológico	5	No aplica	Estudio estadístico basado en datos disponibles y citados en el propio informe. Incluye datos sobre prevalencia, incidencia, mortalidad, morbilidad, factores de riesgo, cuidadores, fuerza laboral y costos de atención.	El informe indica que en 2024 6,9 millones de estadounidenses de 65 años o más presentaban demencia por EA, de los cuales 74% corresponde a personas de 75 años o más. También señala que la frecuencia aumenta con la edad, que casi dos tercios de los casos corresponden a mujeres y que el número de personas afectadas podría aumentar a 13,8 millones para 2060 en ausencia de avances preventivos o curativos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Huque H, et al. / <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> / 2023	40	Could Country-Level Factors Explain Sex Differences in Dementia Incidence and Prevalence? A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis	1	998 187 participantes.	Revisión sistemática con metaanálisis que incluyó estudios poblacionales con medidas clínicas o validadas de demencia. Se evaluaron incidencia y prevalencia de demencia, EA y demencia vascular, además de esperanza de vida, educación e índices de desigualdad.	No se observaron diferencias por sexo en la incidencia de demencia, EA o demencia vascular, excepto en personas de 90 años o más, donde fue mayor en mujeres. La prevalencia fue mayor en mujeres en la mayoría de los grupos de edad. Además, las diferencias en esperanza de vida y educación podrían explicar parte de la variabilidad observada.
Evans R, et al. / <i>Salud en Perspectiva</i> / 2023	41	Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	Estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo	4	Defunciones por EA y otras demencias en Costa Rica durante el periodo 2000-2022.	Estudio epidemiológico con análisis de mortalidad nacional. Se utilizaron datos de la Federación Internacional de Alzheimer, del INEC y del IHME. Se analizaron defunciones, tasas de mortalidad, distribución por sexo, edad y provincia para el periodo 2000-2022.	La enfermedad de Alzheimer ocupó el primer lugar de mortalidad con 3 590 muertes (39%), seguida de demencia no específica con 3 157 (34,3%) y demencia vascular no específica con 1 822 (19,8%). La mortalidad mostró un aumento sostenido, pasó de 71 defunciones en el 2000 a 1007 en 2022. Además, 60,80% de las muertes correspondieron a mujeres y 39,19% a hombres.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
He S, et al. / <i>Journal of Prevention of Alzheimer's Disease</i> / 2024	42	Non-Genetic Risk Factors of Alzheimer's Disease: An Updated Umbrella Review.	Revisión sistemática de estudios observacionales	2	No aplica	Se realizó una revisión sistemática de estudios observacionales publicados en revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre factores de riesgo no genéticos asociados con EA. La búsqueda se llevó a cabo en PubMed, Cochrane, Embase y Ovid Medline hasta junio de 2023. Además, se evaluó la calidad metodológica, la heterogeneidad y la solidez de la evidencia disponible.	La revisión concluyó que la EA presenta una etiología compleja y multifactorial, y que aproximadamente un tercio de los casos podría atribuirse a factores no genéticos modificables. Entre las asociaciones más consistentes se identificaron diabetes, depresión, homocisteína elevada y bajos niveles de ácido fólico.
Bellenguez C, et al. / <i>Nature Genetics</i> / 2022	43	New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias.	Estudio de casos y controles individual	3	111 326 personas con EA y 677 663 personas sin la enfermedad.	Se realizó un estudio de asociación del genoma completo en dos etapas. Los investigadores compararon variantes genéticas entre 111 326 personas con EA y 677 663 personas sin la enfermedad, con el fin de identificar regiones del genoma asociadas con mayor riesgo. Además, realizaron análisis de enriquecimiento de vías biológicas y priorización de genes para interpretar la función de los hallazgos.	El estudio identificó 75 regiones del genoma asociadas con riesgo de EA, de las cuales 42 eran nuevas al momento del análisis. Los resultados confirmaron la participación de vías relacionadas con beta-amiloide y tau, y además resaltaron el papel de la microglía en la etiología de la enfermedad. En conjunto, los autores concluyen que esta enfermedad tiene una base genética compleja, y que estos hallazgos amplían la comprensión de su etiología y de los procesos biológicos implicados.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Guarino A, et al. / <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i> / 2019.	44	Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review.	Revisión Sistemática	2	Pacientes adultos mayores con EA y adultos mayores sanos como grupo control; se incluyeron 45 estudios comparativos.	Revisión sistemática realizada según PRISMA. Se realizó una búsqueda en PubMed, PsycINFO y PsycArticles. Incluyó estudios que compararon el desempeño ejecutivo en pacientes con Alzheimer y controles sanos.	La revisión concluye que la EA cursa con un deterioro cognitivo progresivo y un perfil neuropsicológico amplio, que incluye alteraciones de memoria, lenguaje, orientación, atención, funciones visuoespaciales y funciones ejecutivas. Estas últimas pueden afectarse desde etapas tempranas, especialmente la inhibición, la atención y la flexibilidad cognitiva, contribuyendo al deterioro funcional y a la mayor dependencia del paciente.
Safiri S, et al. / <i>Frontiers in Medicine</i> / 2024.	45	Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión con búsqueda sistemática en PubMed, MEDLINE, Cochrane Library y Scopus hasta mayo de 2024. Se emplearon términos MeSH y palabras clave relacionados con Alzheimer, factores de riesgo, síntomas, diagnóstico, manejo, cuidados y terapias. Se incluyeron artículos revisados por pares, revisiones y metaanálisis en inglés, y los hallazgos se integraron mediante síntesis narrativa.	Describe que la EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo influido por factores genéticos y ambientales. Se analiza los síntomas, diagnóstico, biomarcadores, neuroimagen, manejo farmacológico y no farmacológico, así como terapias emergentes y carga del cuidador. Concluye que sigue siendo necesario investigar nuevos blancos terapéuticos y mejorar las estrategias diagnósticas y de tratamiento.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
National Institute on Aging / 2021	46	La enfermedad de Alzheimer	Documento institucional informativo	5	No aplica	El documento presenta información educativa elaborada por el National Institute on Aging sobre definición, síntomas, etapas, cambios cerebrales, causas, genética, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento, apoyo a cuidadores y participación en estudios clínicos. No describe búsqueda sistemática, criterios de inclusión ni análisis estadístico.	La hoja informativa describe la EA como un trastorno cerebral progresivo que afecta la memoria, el pensamiento y la capacidad funcional. Explica que se asocia con placas amiloides, ovillos de tau, pérdida neuronal y deterioro progresivo. También señala que el diagnóstico puede incluir evaluación clínica, pruebas cognitivas, exámenes médicos e imágenes cerebrales, y que no existe cura definitiva, aunque hay medicamentos y estrategias de apoyo para manejar la enfermedad y sus síntomas.
Bello M, et al. / Aging Neurosci / 2022	47	Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology.	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión enfocada en fisiopatología de la EA, disfunción vascular y enfoques basados en “omics”. Los autores realizaron una búsqueda en PubMed, ScienceDirect y Google Scholar, sin restricción de fecha de publicación hasta mayo de 2021. Los artículos relevantes recuperados fueron incluidos para la síntesis.	La revisión señala que la EA es multifactorial y está asociada con vías de señalización alteradas, disfunción glial, daño vascular y biomarcadores emergentes. Concluye que la complejidad de su fisiopatología exige un abordaje integral, y que la salud vascular y las herramientas “omics” podrían ser útiles para mejorar el diagnóstico y el manejo de la enfermedad.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Cai J, et al. / Developmental Dynamics / 2024	48	Review on pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease.	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión de literatura orientada a sintetizar la patogénesis y los tratamientos actuales de la EA. El artículo integra evidencia sobre causas, mecanismos patológicos y estrategias terapéuticas clínicas, farmacológicas, biológicas y basadas en nanomateriales.	La revisión expone que la EA es multifactorial y se relaciona con mecanismos como agregación de β -amiloide, hiperfosforilación de tau, neuroinflamación, disfunción sináptica, estrés oxidativo y alteraciones vasculares. Concluye que una mejor comprensión de la fisiopatología puede favorecer el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces.
Chen J, et al. / Aging and Disease / 2024.	49	Amyloid Precursor Protein: A Regulatory Hub in Alzheimer's Disease	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa enfocada en APP. Los autores analizan su estructura, sus funciones biológicas, su procesamiento y su relación con la fisiopatología de la EA, además de revisar posibles estrategias terapéuticas dirigidas a modularla.	La revisión muestra que la APP participa en varios procesos relacionados con la EA y no solo en la formación de A β . Los autores concluyen que esta proteína actúa como un regulador importante en la progresión de la enfermedad y que podría representar una diana terapéutica útil.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Zheng Q, et al. / Protein & cell. / 2024	50	Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy.	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa sobre manifestaciones clínicas, factores de riesgo, biomarcadores, mecanismos moleculares y opciones terapéuticas, con el fin de ofrecer una visión amplia y actualizada de la enfermedad.	El artículo señala que la EA tiene una base multifactorial, en la que intervienen A β , tau, neuroinflamación, neurodegeneración y factores de riesgo diversos. Los autores concluyen que una mejor comprensión de estos mecanismos puede favorecer un diagnóstico más preciso y nuevas estrategias terapéuticas.
Hampel H, et al. / Molecular psychiatry/ 2021	51	The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease.	Revisión narrativa	5	No aplica	Artículo de revisión sistemática y actualizada sobre la vía del amiloide beta en la EA. Los autores reúnen evidencia procedente de investigación básica, estudios genéticos y biomarcadores multimodales para analizar el papel del A β .	La revisión destaca que la vía del amiloide beta ocupa un lugar central en la fisiopatología de la EA. Los autores concluyen que las alteraciones de esta vía constituyen un objetivo relevante para el desarrollo de terapias modificadoras, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Zhou F, et al. / Journal of Integrative Neuroscience / 2024	52	Molecular Insights into Tau Pathology and its Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa centrada en la fisiología, patología y mecanismos moleculares de la proteína tau en la EA. Los autores describieron funciones normales de tau, modificaciones postraduccionales, hiperfosforilación, agregación, propagación tipo prión y estrategias terapéuticas dirigidas a tau evaluadas en modelos preclínicos y ensayos clínicos.	La patología tau se relaciona estrechamente con la disfunción sináptica, la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en Alzheimer. Las terapias dirigidas a tau incluyen inhibidores de quinasas, moduladores de fosfatasas, reducción de expresión de tau, inmunoterapia y antiagregantes. Aunque existen resultados prometedores en modelos animales, la eficacia clínica sigue siendo limitada o inconsistente, por lo que se requiere mayor investigación para definir blancos terapéuticos efectivos y seguros.
Kim A, et al. / Frontiers in Pharmacology / 2024	53	Alzheimer's disease and its treatment—yesterday, today, and tomorrow	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa crítica basada en búsquedas en PubMed y Scopus sobre el tratamiento de la EA. Los autores analizaron la base fisiopatológica de la enfermedad, las propiedades farmacológicas de los tratamientos disponibles, la evidencia clínica de fármacos usados solos o en combinación, las controversias de los anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide y posibles blancos terapéuticos futuros, incluidos neuroinflamación, comorbilidades y terapia celular.	Los tratamientos clásicos, como inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina, ofrecen principalmente alivio sintomático y no modifican de forma comprobada la progresión de la enfermedad. Los anticuerpos anti- β -amiloide pueden reducir parcialmente el deterioro cognitivo en algunos pacientes, pero sus beneficios son modestos y se acompañan de preocupaciones sobre seguridad, costos y aplicabilidad clínica. La revisión concluye que el Alzheimer requiere abordajes más amplios, con diagnóstico temprano, control de factores modificables y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							desarrollo de terapias dirigidas a múltiples mecanismos patológicos.
Singh B, et al. / Journal of Controlled Release / 2024	54	Alzheimer's disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa enfocada en la fisiopatología de la EA, los fármacos aprobados por la FDA, los medicamentos en investigación clínica y los sistemas avanzados de administración de fármacos. Los autores revisaron terapias convencionales, anticuerpos anti-amiloide, nanotransportadores, formulaciones de liberación prolongada y medicamentos de acción larga, con énfasis en evidencia preclínica sobre biodisponibilidad, farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y adherencia terapéutica.	El tratamiento actual del Alzheimer continúa limitado por eficacia, adherencia reducida, efectos adversos y dificultades para alcanzar concentraciones efectivas en el sistema nervioso central. Los inhibidores de acetilcolinesterasa, memantina y algunos anticuerpos anti-amiloide representan opciones disponibles, pero no resuelven completamente la progresión de la enfermedad. Los sistemas avanzados de liberación, especialmente nanocarriers y formulaciones de acción prolongada, podrían mejorar la administración cerebral y la adherencia, aunque requieren mayor validación clínica.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Van Dyck CH / <i>Biological Psychiatry</i> / 2018	55	Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa centrada en el desarrollo clínico de anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide para la EA. El autor analizó la experiencia disponible con inmunoterapia pasiva, incluyendo bapineuzumab, solanezumab, gantenerumab, crenezumab, ponezumab, BAN2401 y aducanumab. No se describe una búsqueda sistemática ni criterios formales de selección de estudios.	Al momento de la revisión, ningún anticuerpo monoclonal anti-A β había demostrado eficacia clínica concluyente en Alzheimer, aunque algunos estudios mostraban reducción de carga amiloide o señales exploratorias de beneficio clínico. La seguridad se identificó como una limitación relevante, principalmente por ARIA, asociada con dosis más altas, presencia de APOE ϵ 4 y anticuerpos dirigidos a especies agregadas de A β . Concluye que estos tratamientos mantienen potencial terapéutico, pero requieren mejor selección de pacientes, intervención en etapas más tempranas y mayor claridad sobre las especies de A β que deben ser dirigidas.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Cummings J, et al./ BioDrugs / 2024	56	Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa basada en literatura científica y registros de ClinicalTrials.gov sobre anticuerpos monoclonales anti-amiloide en EA. Los autores analizaron el mecanismo de acción, evidencia preclínica y ensayos clínicos de fases I, II y III de aducanumab, lecanemab, donanemab, remternetug y gantenerumab, considerando eficacia clínica, reducción de β -amiloide, biomarcadores, esquemas de administración y seguridad.	Los anticuerpos monoclonales anti-amiloide son las primeras terapias modificadoras de enfermedad aprobadas para Alzheimer temprano. Aducanumab y lecanemab redujeron placas de β -amiloide, y lecanemab mostró desaceleración del deterioro clínico. El beneficio se relacionó con reducciones relevantes de carga amiloide, aunque el tratamiento se asocia con riesgo de ARIA. Los autores concluyen que estos fármacos abren una nueva etapa terapéutica, pero aún se requieren opciones más eficaces, seguras, accesibles y convenientes.
Cummings J, et al./ <i>Journal of Prevention of Alzheimer's Disease</i> / 2024	57	Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión basada en la consulta de ClinicalTrials.gov, incluyendo ensayos clínicos de terapias farmacológicas para la EA activos al 1 de enero de 2024. Los autores clasificaron los fármacos según fase clínica, propósito terapéutico, tipo de intervención, mecanismo de acción y blanco terapéutico, utilizando la clasificación Common Alzheimer's Disease Research Ontology.	La línea de desarrollo farmacológico para Alzheimer en 2024 incluyó 164 ensayos clínicos y 127 fármacos. La mayoría correspondió a terapias modificadoras de enfermedad, principalmente moléculas pequeñas y agentes biológicos. Los blancos terapéuticos más frecuentes fueron neurotransmisores, inflamación, β -amiloide y plasticidad sináptica. En comparación con 2023, se observó una reducción en el número de ensayos, fármacos y nuevas entidades químicas, aunque persiste una cartera diversa de tratamientos en investigación.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Budd S, et al. / Journal of Prevention of Alzheimer's Disease / 2022	58	Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease	Ensayo clínico fase III	1	1638 participantes en EMERGE y 1647 en ENGAGE.	EMERGE y ENGAGE fueron dos ensayos fase III, multicéntricos y de diseño idéntico, que evaluaron aducanumab en pacientes con EA temprana. Los participantes recibieron dosis baja, dosis alta o placebo por infusión intravenosa cada cuatro semanas durante 76 semanas. El desenlace principal fue el cambio en CDR-SB a la semana 78, y también se analizaron medidas cognitivas, funcionales, conductuales, seguridad y biomarcadores mediante PET, LCR y plasma.	EMERGE y ENGAGE mostraron resultados clínicos discordantes en la evaluación de aducanumab. En EMERGE, la dosis alta alcanzó el desenlace primario y mostró menor deterioro clínico frente a placebo, además de resultados favorables en medidas secundarias. En cambio, ENGAGE no logró confirmar beneficio significativo en el desenlace primario ni en los secundarios. A pesar de esta diferencia clínica, ambos ensayos evidenciaron reducción dependiente de dosis y tiempo en biomarcadores relacionados con la patología amiloide. Por ello, aducanumab mostró actividad biológica sobre su blanco, pero su eficacia clínica debe interpretarse con cautela debido a la falta de consistencia entre los dos estudios fase III.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Van Dyck C, et al. / The New England Journal of Medicine / 2023	59	Lecanemab in Early Alzheimer's Disease	Ensayo clínico fase III	1	Incluyó 1795 participantes, de los cuales 898 fueron asignados a lecanemab y 897 a placebo.	CLARITY-AD fue un ensayo fase III multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 18 meses. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir lecanemab intravenoso a dosis de 10 mg/kg cada dos semanas o placebo. El criterio primario de eficacia fue el cambio desde el inicio hasta los 18 meses en la escala CDR-SB. Como criterios secundarios se evaluaron la carga amiloide mediante PET, ADAS-cog14, ADCOMS y ADCS-MCI-ADL. La seguridad se valoró mediante eventos adversos, monitoreo clínico, estudios de laboratorio, electrocardiograma y RM para detectar anomalías radiológicas relacionadas con amiloide.	Lecanemab mostró menor deterioro clínico que placebo a los 18 meses, con una diferencia significativa en CDR-SB. También produjo mayor reducción de la carga amiloide cerebral y resultados favorables en escalas cognitivas, funcionales y compuestas. Los eventos adversos más relevantes fueron reacciones relacionadas con la infusión y ARIA-E. Los autores concluyen que lecanemab redujo marcadores de amiloide y se asoció con un deterioro moderadamente menor en cognición y función frente a placebo, aunque su uso se relaciona con eventos adversos, por lo que se requieren estudios de mayor duración para confirmar su eficacia y seguridad.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Sims J, et al. / JAMA / 2023	60	Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. The TRAILBLAZER- ALZ 2 Randomized Clinical Trial	Ensayo clínico fase III	1	El estudio incluyó 1736 participantes, de los cuales 860 fueron asignados a donanemab y 876 a placebo.	TRAILBLAZER-ALZ 2 fue un ensayo fase III de 76 semanas, realizado en 277 centros de investigación u hospitales de 8 países. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir donanemab o placebo por vía intravenosa cada cuatro semanas durante un máximo de 72 semanas. Donanemab se administró con dosis de 700 mg en las tres primeras aplicaciones y 1400 mg posteriormente. El criterio primario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 76 en la escala iADRS. También se evaluaron desenlaces secundarios clínicos como CDR-SB, ADCS-iADL y ADAS-Cog13, además de biomarcadores, principalmente carga amiloide medida por PET.	Donanemab redujo de forma significativa la progresión clínica a las 76 semanas en pacientes con EA sintomática temprana. En la población con tau baja o intermedia, el tratamiento mostró una desaceleración del deterioro clínico del 35,1%, mientras que en la población combinada la desaceleración fue del 22,3%. También se observaron resultados favorables en variables secundarias clínicas y reducción importante de la carga amiloide cerebral. Los autores concluyen que donanemab desaceleró significativamente la progresión clínica en pacientes con patología amiloide y tau, aunque su uso se asoció con eventos adversos relevantes, especialmente anomalías radiológicas relacionadas con amiloide.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Bateman R, et al. / The New England Journal of Medicine / 2023	61	Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease.	Ensayo clínico fase III	1	Personas de 50 a 90 años con EA temprana, incluyendo deterioro cognitivo leve o demencia leve por EA, con evidencia de placas amiloides confirmada mediante PET o líquido cefalorraquídeo. Los estudios incluyeron 985 participantes en GRADUATE I y 980 participantes en GRADUATE II.	GRADUATE I y GRADUATE II fueron ensayos fase III de diseño paralelo, realizados en múltiples centros internacionales. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir gantenerumab o placebo por vía subcutánea cada dos semanas, con escalamiento de dosis hasta alcanzar 510 mg cada dos semanas. El criterio primario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 116 en la escala CDR-SB. También se evaluaron desenlaces secundarios clínicos mediante ADAS-Cog13, ADCS-ADL y FAQ. Además, se analizaron biomarcadores mediante PET amiloide, PET tau, líquido cefalorraquídeo, plasma y RM. La seguridad se valoró mediante eventos adversos, reacciones en el sitio de inyección y anomalías radiológicas relacionadas con amiloide.	Gantenerumab redujo la carga de placas amiloides frente a placebo, sin embargo, no produjo una desaceleración significativa del deterioro clínico en la escala CDR-SB a la semana 116 en ninguno de los dos ensayos. Aunque se observaron cambios favorables en algunos biomarcadores, como menor carga amiloide y modificaciones en biomarcadores de líquido cefalorraquídeo y plasma, no se evidenció un efecto relevante sobre la acumulación de tau por PET. El evento de seguridad más importante fue ARIA-E, reportado con mayor frecuencia en el grupo tratado con gantenerumab. Los autores concluyen que, en personas con EA temprana, gantenerumab redujo la carga amiloide, pero no se asoció con menor deterioro cognitivo y funcional frente a placebo.
Sperling R, et al. / The New England Journal of Medicine / 2023	62	Trial of Solanezumab Preclinical Alzheimer's Disease	Ensayo clínico fase III	1	Personas de 65 a 85 años con EA preclínica, sin deterioro cognitivo clínicamente evidente, con CDR-SB de 0, Mini-Mental State Examination de	El estudio A4 evaluó solanezumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el amiloide monomérico, en personas cognitivamente no deterioradas, pero con evidencia de acumulación cerebral de amiloide. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1	Solanezumab no demostró desaceleración significativa del deterioro cognitivo frente a placebo después de 240 semanas. El cambio medio en la escala Preclinical Alzheimer Cognitive Composite fue de -1,43 en el grupo solanezumab y -1,13 en el grupo placebo, sin

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
					25 puntos o más y niveles elevados de amiloide cerebral confirmados mediante PET con 18F-florbetapir. El estudio incluyó 1169 participantes aleatorizados, de los cuales 578 fueron asignados a solanezumab y 591 a placebo.	para recibir solanezumab intravenoso o placebo cada cuatro semanas durante 240 semanas. La dosis inicial fue de 400 mg cada cuatro semanas, pero posteriormente el protocolo se modificó para administrar hasta 1600 mg cada cuatro semanas. El criterio primario fue el cambio en la escala Preclinical Alzheimer Cognitive Composite. También se evaluaron variables secundarias cognitivas, funcionales y globales, además de biomarcadores por PET amiloide, PET tau, RM y eventos de seguridad.	diferencia estadísticamente significativa. Aunque el aumento de la carga amiloide fue numéricamente menor con solanezumab, el tratamiento no redujo los niveles de amiloide por debajo del basal ni produjo beneficio clínico. Los eventos adversos fueron similares entre grupos y ARIA-E ocurrió en menos del 1% de los participantes. Los autores concluyen que solanezumab no retrasó la progresión cognitiva ni funcional en personas con EA preclínica.
Ebell M, et al. / Annals of Family Medicine / 2024	63	Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis	1	23,202 participantes de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron 8 anticuerpos monoclonales anti-amiloide en Alzheimer.	Los investigadores realizaron una búsqueda en PubMed, Cochrane CENTRAL y registros de ensayos. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron anticuerpos monoclonales anti-amiloide versus placebo. Los datos fueron analizados mediante modelo de efectos aleatorios y evaluados según la diferencia mínima clínicamente importante.	Se observaron mejoras pequeñas en escalas cognitivas y funcionales, pero ninguna superó la diferencia mínima clínicamente importante. Se incrementó significativamente el riesgo de ARIA-E, ARIA-H y ARIA-E sintomática. Los autores concluyen que los beneficios clínicos son limitados y se acompañan de daños clínicamente relevantes.
Cogswell PM, et al. / American Journal of	64	Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging	Revisión narrativa	5	No aplica	Los autores elaboraron recomendaciones clínicas a partir de la literatura de ensayos con anticuerpos monoclonales anti-amiloide y de la experiencia experta	El artículo señala que ARIA-E corresponde a edema o efusión detectable principalmente en T2-FLAIR, mientras que ARIA-H incluye microhemorragias y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Neuroradiology / 2022		Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice				en neuroimagen. El artículo describe la fisiopatología de ARIA, sus formas de presentación en RM, los factores de riesgo, los errores de interpretación y la importancia de utilizar protocolos estandarizados para la detección, clasificación y reporte de ARIA-E y ARIA-H.	siderosis superficial identificables en T2* GRE. Los autores concluyen que la RM basal y el monitoreo posterior son necesarios para orientar decisiones clínicas como continuar, suspender o discontinuar el tratamiento. Además, recomiendan reportes estructurados y protocolos estandarizados para mejorar la detección y comunicación de estos hallazgos.
Barbosa B, et al. / Dementia & Neuropsychologia / 2024	65	Use of anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease in Brazil: a position paper from the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology	Revisión narrativa	5	No aplica	Documento de consenso elaborado por un grupo multidisciplinario de expertos en demencia y EA. Los autores realizaron una revisión focalizada de literatura en MEDLINE, Scopus, SciELO y LILACS hasta julio de 2024, utilizando los términos "Alzheimer's disease" y "monoclonal antibodies". Con base en la evidencia revisada y la discusión entre especialistas, formularon recomendaciones sobre el uso de terapias anti-amiloide en el contexto brasileño.	El artículo señala que lecanemab y donanemab presentan beneficios clínicos modestos, pero también riesgos relevantes, especialmente ARIA-E, ARIA-H y reacciones relacionadas con la infusión. Los autores recomiendan confirmar patología amiloide, seleccionar cuidadosamente a los pacientes y limitar el uso a etapas tempranas sintomáticas. Concluyen que, antes de una incorporación amplia en Brasil, estas terapias deberían evaluarse en centros de referencia para valorar seguridad, eficacia, costo-efectividad y viabilidad dentro del sistema de salud.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Sánchez R, et al. / Neurología / 2026	66	Recomendaciones para el uso apropiado de anticuerpos anti-amiloide en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del Grupo de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología	Revisión narrativa	5	No aplica	Elaborado por 57 miembros del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. El grupo de trabajo se conformó en enero de 2025 y el documento fue redactado entre marzo y septiembre de 2025. Cada apartado fue preparado por expertos, revisado por los participantes y sometido a acuerdo, discrepancia o comentarios. Las observaciones fueron integradas y los puntos de desacuerdo se discutieron hasta alcanzar una recomendación respaldada por la mayoría o se evitó incluir una recomendación cuando no hubo consenso suficiente.	Establecen recomendaciones sobre selección de pacientes, confirmación de amiloidosis, criterios de exclusión, genotipo APOE, RM basal, monitorización de ARIA, manejo de reacciones adversas, suspensión del tratamiento y requisitos de los centros prescriptores. Los autores concluyen que los anticuerpos anti-amiloide representan un cambio en el manejo de la EA, pero su implementación requiere recursos especializados, protocolos de seguridad, decisiones compartidas y acceso equitativo. También señalan que estas recomendaciones deberán actualizarse conforme aparezca nueva evidencia o se aprueben nuevos fármacos.
Mummery C, et al. / Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry / 2026	67	Lecanemab appropriate use recommendations for clinical practice in the UK	Revisión narrativa	5	No aplica	Un grupo de neurólogos, psiquiatras geriátricos y geriatras del Reino Unido, revisaron la evidencia clínica disponible sobre lecanemab y discutió recomendaciones para su uso seguro en la práctica clínica. Las recomendaciones fueron elaboradas por consenso, con aportes adicionales de atención primaria, farmacia y radiología.	Recomiendan limitar el uso de lecanemab a pacientes con EA temprana, confirmación de patología amiloide por PET o líquido cefalorraquídeo y exclusión de pacientes homocigotos APOE4. También destaca la necesidad de evaluación multidisciplinaria, centros especializados, RM basal y de seguimiento, y vigilancia de ARIA y reacciones relacionadas con la infusión. Los autores concluyen que la implementación de lecanemab

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							requiere monitoreo estricto, infraestructura clínica adecuada y recolección de datos a largo plazo.
Liao W, et al. / Alzheimer's & Dementia / 2025	68	Effectiveness, safety, and biomarker dynamics of lecanemab in Chinese Alzheimer's disease population: a multicenter real-world study	Estudio de cohortes individual	2	El estudio incluyó 261 pacientes tratados con lecanemab en 21 centros, además de una cohorte comparadora externa del ADNI para el análisis cognitivo longitudinal.	Los pacientes recibieron lecanemab intravenoso a dosis de 10 mg/kg cada dos semanas durante seis meses. Se evaluaron cambios cognitivos mediante MMSE y CDR-SB, biomarcadores plasmáticos como Aβ42, Aβ40, p-tau217, p-tau181, GFAP y NfL, además de PET amiloide y tau en subgrupos. La seguridad se monitorizó mediante RM basal y de seguimiento para detectar ARIA, junto con el registro de eventos adversos entre infusiones.	Lecanemab se asoció con menor deterioro cognitivo frente a la cohorte comparadora externa y con cambios favorables en biomarcadores plasmáticos, especialmente reducción de p-tau217. En el subgrupo con PET, se observó reducción de la carga amiloide cerebral y 29,2% de los pacientes se volvieron amiloide-negativos a los seis meses. Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en 11,1% y ARIA en 9,2% de los pacientes, con 1,6% de casos sintomáticos. Los autores concluyen que lecanemab fue efectivo y bien tolerado en esta población china de vida real, y que p-tau217 plasmático podría ser útil como biomarcador de respuesta al tratamiento.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Cummings J, et al. / Journal of Prevention of Alzheimer's Disease / 2023	70	Lecanemab: Appropriate Use Recommendations	Revisión narrativa	5	No aplica	Las recomendaciones fueron desarrolladas por el Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group. El documento se elaboró a partir de la información de prescripción aprobada por la FDA, datos de los ensayos clínicos fase 2 y fase 3 de lecanemab, revisión de literatura sobre EA y tratamiento, además de opinión experta. El objetivo fue orientar el uso seguro de lecanemab en la práctica clínica real.	El artículo recomienda usar lecanemab en pacientes con Alzheimer temprano y confirmación de patología amiloide. Destaca la necesidad de RM basal, genotipificación APOE, vigilancia de ARIA y monitoreo de reacciones a la infusión. Los autores concluyen que su incorporación clínica requiere selección cuidadosa de pacientes, comunicación clara de riesgos y beneficios, y seguimiento especializado.
Ross E, et al. / JAMA Neurology / 2022	75	Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US	Estudio económico de costo-efectividad.	1	Cohorte simulada de adultos con EA temprana en Estados Unidos, con edad media de 75,2 años. El modelo asumió que el 65% presentaba deterioro cognitivo leve y el 35% demencia leve por EA.	Los autores desarrollaron un modelo de transición de estados para estimar resultados clínicos y económicos a lo largo de la vida. Se comparó el cuidado estándar frente al tratamiento con aducanumab o donanemab. El análisis incluyó años de vida ajustados por calidad, costos desde la perspectiva del sistema de salud y la sociedad, razones incrementales de costo-efectividad y precios basados en valor.	Aducanumab y donanemab aumentaron levemente los años de vida ajustados por calidad, pero también elevaron los costos frente al cuidado estándar. En el análisis base, ninguno fue costo-efectivo con los precios estimados. Los autores concluyen que estos tratamientos solo tendrían mayor valor económico si se reducen costos, mejoran su eficacia clínica o se optimizan los esquemas de dosificación.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Jiang X, et al. / Frontiers in Public Health / 2025	76	Lifetime cost-effectiveness of lecanemab for early Alzheimer's disease	Estudio económico de costo-efectividad.	1	Cohorte simulada de pacientes con EA temprana en Estados Unidos, incluyendo deterioro cognitivo leve o demencia leve debida a EA. El modelo utilizó una edad inicial promedio de 71,4 años para el grupo lecanemab y 71,0 años para el grupo de cuidado estándar.	Los autores realizaron una comparación indirecta de costo-efectividad entre lecanemab, aducanumab y cuidado estándar mediante un modelo de Markov de cinco estados, con horizonte de vida. Se estimaron costos, años de vida, años de vida ajustados por calidad e índices incrementales de costo-efectividad. Además, aplicaron análisis de sensibilidad univariado y probabilístico para evaluar la robustez del modelo.	Lecanemab mostró mayor valor económico que aducanumab, sin embargo, ninguno de los dos tratamientos fue costo-efectivo frente al cuidado estándar con los precios actuales. Los autores concluyen que lecanemab podría ser una opción económicamente más favorable que aducanumab, pero requiere reducción de precio para alcanzar una relación costo-efectividad aceptable.
Cummings JL. / Neurotherapeutics / 2025	33	Maximizing the benefit and managing the risk of anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease: Strategies and research directions.	Revisión narrativa	5	No aplica	El autor realizó una revisión narrativa sobre los anticuerpos monoclonales anti-amiloide aprobados y en desarrollo para la enfermedad de Alzheimer. El artículo analiza aspectos biológicos, mecanismos de acción, resultados de ensayos clínicos fase III, reducción de carga amiloide, eventos adversos como ARIA, reacciones a la infusión, estrategias de monitoreo y futuras líneas de investigación.	El artículo señala que los anticuerpos monoclonales anti-amiloide han iniciado una nueva etapa terapéutica en la EA, al actuar sobre una característica fisiopatológica de la enfermedad. En ensayos de aproximadamente 18 meses, estos fármacos redujeron la carga amiloide y enlentecieron el deterioro cognitivo y funcional alrededor de 30% en pacientes con Alzheimer temprano. Sin embargo, no curan, no revierten la enfermedad y requieren selección cuidadosa de pacientes, confirmación de amiloide, resonancia magnética basal y seguimiento para detectar ARIA. El autor concluye que estas terapias representan un avance importante,

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							pero se necesitan opciones más seguras, accesibles y convenientes.
Renteros M, et al. / Pharmaceutics / 2025	81	The Efficacy of Solanezumab in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	1	Pacientes de 50 años o más con EA leve o en etapa preclínica, incluidos en ensayos clínicos fase II o fase III que evaluaron solanezumab frente a placebo. La revisión incluyó siete ensayos clínicos, con un total de 4181 participantes.	Los autores realizaron una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus, Web of Science y Embase hasta octubre de 2024. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados fase II o III que evaluaron solanezumab en comparación con placebo. Los desenlaces principales fueron cambios en escalas cognitivas y funcionales, como ADAS-cog14, MMSE, ADCS-ADL y CDR-SB. El análisis estadístico se realizó mediante modelo de efectos aleatorios, se evaluó el riesgo de sesgo con RoB 2.0 y la certeza de la evidencia mediante GRADE.	Solanezumab no mostró beneficio significativo en ADAS-cog14, ADCS-ADL ni CDR-SB, por lo que no evidenció una reducción clínicamente relevante del deterioro cognitivo o funcional. Aunque se observó una mejoría modesta en MMSE, los autores concluyen que el impacto global de solanezumab es limitado y no respalda su uso como terapia modificadora de la EA en etapas preclínicas ni sintomáticas.
Knopman D, et al. / Neurology / 2023	82	Implications of the Approval of Lecanemab for Alzheimer Disease Patient Care	Revisión narrativa	5	No aplica	Revisión narrativa sobre las implicaciones clínicas de la aprobación de lecanemab. El artículo analiza el modelo de cascada amiloide, los antecedentes de terapias anti-amiloide, los resultados del ensayo fase III de lecanemab, los riesgos asociados a ARIA, las limitaciones de acceso, los requerimientos diagnósticos y los desafíos para implementar el tratamiento en la práctica clínica.	El artículo señala que lecanemab demostró un retraso modesto del deterioro cognitivo y funcional en EA temprana, asociado con reducción de amiloide cerebral. Sin embargo, los autores destacan que el beneficio clínico debe interpretarse con cautela, ya que no implica mejoría ni estabilización de la enfermedad. También advierten que su uso requiere selección estricta de pacientes, confirmación de amiloide, monitoreo con resonancia magnética, vigilancia de ARIA y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							capacidad institucional para manejar riesgos y demandas logísticas.
Villain N, et al. / Revue Neurologique / 2022	83	High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects	Metaanálisis de ensayos clínicos	1	Pacientes con EA temprana incluidos en ensayos clínicos de inmunoterapias anti-amiloide de alta depuración. El análisis consideró los grupos de dosis altas de aducanumab, donanemab y lecanemab. Para los análisis de seguridad se incluyeron 2767 participantes, de los cuales 1321 recibieron inmunoterapia anti-amiloide y 1446 recibieron placebo.	Los autores revisaron la evidencia disponible sobre eficacia, seguridad y aspectos médico-económicos de inmunoterapias anti-amiloide de alta depuración. Además, realizaron metaanálisis frecuentistas y bayesianos de los grupos de dosis altas de aducanumab, donanemab y lecanemab, utilizando desenlaces clínicos como CDR-SB, ADAS-Cog y MMSE, así como eventos de seguridad relacionados con ARIA.	El metaanálisis mostró un efecto clínico estadísticamente significativo, pero pequeño, sobre el deterioro cognitivo a los 18 meses. Sin embargo, este efecto fue inferior a los valores considerados clínicamente relevantes. A la vez, las inmunoterapias aumentaron significativamente el riesgo de ARIA-E, ARIA-H y ARIA sintomática o grave. Los autores concluyen que la relación riesgo-beneficio de estas terapias en Alzheimer temprano seguía siendo cuestionable, especialmente por la magnitud limitada del beneficio clínico y las preocupaciones de seguridad.
Honig L, et al. / Alzheimer's Research & Therapy / 2024	84	Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease	Análisis de seguridad de ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con extensión abierta	1	Participantes de 50 a 90 años con EA temprana, incluyendo deterioro cognitivo leve o demencia leve por EA, con confirmación de patología amiloide mediante PET o líquido cefalorraquídeo. El	Clarity AD fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, seguido de una extensión abierta. Los participantes fueron asignados 1:1 a placebo o lecanemab 10 mg/kg cada dos semanas durante 18 meses. En la extensión abierta, los participantes elegibles recibieron lecanemab. La seguridad se evaluó mediante eventos adversos, signos vitales,	Lecanemab fue generalmente bien tolerado, aunque se asoció con reacciones relacionadas con la infusión, ARIA-H y ARIA-E. En el análisis combinado, ARIA-E ocurrió en 13,6% y ARIA-H en 18,5% de los participantes tratados con lecanemab. ARIA fue más frecuente en portadores de APOE ε4, especialmente homocigotos. Los autores concluyen que el uso de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
					estudio incluyó 1795 participantes en la fase doble ciego de Clarity AD y 1612 participantes con al menos una dosis de lecanemab en el análisis combinado de fase doble ciego y extensión abierta.	exámenes físicos, laboratorio, electrocardiograma y resonancias magnéticas seriadas para detectar ARIA-E y ARIA-H.	lecanemab requiere vigilancia clínica y monitoreo por resonancia magnética para identificar y manejar adecuadamente estos eventos de seguridad.
Xu H, et al./ Neurology / 2021	85	Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality	Estudio de cohorte longitudinal, observacional, basado en registro nacional, con emparejamiento o por puntaje de propensión	2	Pacientes con demencia tipo Alzheimer o demencia mixta tipo Alzheimer registrados en el Swedish Dementia Registry. La cohorte emparejada incluyó 17 478 pacientes: 11 652 usuarios de inhibidores de colinesterasa y 5 826 no usuarios.	Se compararon pacientes que iniciaron inhibidores de colinesterasa dentro de los tres meses posteriores al diagnóstico con pacientes no tratados. Se evaluó la trayectoria cognitiva mediante MMSE durante un seguimiento promedio de cinco años. Además, se analizó el riesgo de demencia severa, definida como MMSE menor de 10, y mortalidad mediante modelos estadísticos ajustados.	El uso de inhibidores de colinesterasa se asoció con un beneficio cognitivo modesto pero persistente y con menor riesgo de muerte en comparación con los no usuarios. Galantamina mostró la mayor asociación con menor deterioro cognitivo y fue el único inhibidor relacionado con reducción significativa del riesgo de demencia severa. Los autores concluyen que estos fármacos mantienen beneficios modestos a largo plazo en pacientes con demencia tipo Alzheimer.
Villain N, et al. / Revue Neurologique / 2022	86	High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 2: putative scenarios and timeline in case of approval,	Revisión narrativa	5	No aplica	Los autores realizaron una revisión narrativa sobre posibles escenarios de aprobación, recomendaciones de uso, implementación clínica y consideraciones éticas de las inmunoterapias anti-amiloide de alta depuración en Francia. El artículo se apoya en evidencia previa sobre	El artículo plantea que, si estas terapias reciben aprobación, su uso debería limitarse a pacientes con EA temprana, confirmación de patología amiloide y evaluación estricta de contraindicaciones. Los autores destacan la necesidad de centros especializados, discusión

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
		recommendations for use, implementation, and ethical considerations in France				eficacia, seguridad, criterios de selección, riesgo de ARIA, aspectos regulatorios y organización del sistema sanitario.	interdisciplinaria, resonancia magnética basal y de seguimiento, vigilancia de ARIA, valoración del genotipo APOE y consentimiento informado. Concluyen que estas terapias podrían modificar la atención clínica, pero requerirían una reorganización importante de los servicios de memoria y una evaluación cuidadosa del balance riesgo-beneficio.
Kim Y, et al/ Dementia and Neurocognitive Disorders / 2025	87	Clinical Practice Guidelines for Dementia: Recommendations for Cholinesterase Inhibitors and Memantine	Guía de práctica clínica basada en revisión sistemática y metaanálisis	1	Pacientes con demencia incluidos en 40 estudios sobre inhibidores de colinesterasa y memantina. No se reporta un número total único de pacientes, porque la guía sintetiza evidencia de distintos ensayos y estudios según fármaco, tipo de demencia y desenlace clínico.	Los autores desarrollaron preguntas clínicas mediante el formato PICO y realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase, Cochrane Library, KMbase y RISS. La selección de estudios se basó en criterios de inclusión y exclusión, priorizando ensayos clínicos aleatorizados. La calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se evaluaron mediante la metodología GRADE, y cuando fue posible se realizaron metaanálisis.	La guía recomienda fuertemente el uso de inhibidores de colinesterasa en enfermedad de Alzheimer por su efecto sobre cognición, actividades de la vida diaria y severidad de la demencia. También recomienda memantina en enfermedad de Alzheimer moderada a severa, con beneficios cognitivos y funcionales. Los autores concluyen que estos tratamientos mantienen un papel importante en el manejo farmacológico de la demencia, aunque deben considerarse los efectos adversos y la necesidad de seguimiento clínico.
Rabinovici G, et al. / J Prev Alzheimers Dis. / 2025	95	Donanemab: appropriate use recommendations.	Documento de recomendaciones de uso apropiado /	5	No aplica	Las recomendaciones fueron elaboradas por un grupo de expertos mediante consenso. Los autores revisaron la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de	El artículo recomienda considerar donanemab en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve por Alzheimer, con confirmación de amiloide y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
			consenso de expertos.			donanemab, incluyendo los ensayos TRAILBLAZER-ALZ y TRAILBLAZER-ALZ 2, datos de seguridad, información presentada ante la FDA, información de prescripción y experiencia relacionada con otros anticuerpos monoclonales anti-amiloide. A partir de esta revisión, formularon recomendaciones para seleccionar pacientes, administrar el tratamiento, monitorear ARIA y manejar riesgos en la práctica clínica.	evaluación clínica cuidadosa. Los autores recomiendan realizar genotipificación APOE, resonancia magnética basal, exclusión de pacientes con alto riesgo vascular o anticoagulación crónica, y monitoreo con resonancia antes de las infusiones 2, 3, 4 y 7, además de controles adicionales en pacientes de mayor riesgo. Concluyen que donanemab puede incorporarse a la práctica clínica, pero requiere selección estricta, vigilancia de ARIA, toma de decisiones compartida y recursos clínicos especializados.