

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:

Análisis de los perfiles fisicoquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos Donepezilo y Aducanumab mediante estudios *in vitro* publicados y simulaciones *in silico*, orientado a la selección terapéutica óptima para la enfermedad de Alzheimer.

Nombre del estudiante:

Keren Villalobos Ortiz

Tutor(a):

Dra. Clemencia Cruz Dyachkov

Sede central

Mayo, 2025

I. Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, esto quiere decir que se caracteriza por la destrucción progresiva de las neuronas y de sus conexiones a nivel de sistema nervioso, lo que da como resultado la pérdida gradual de la función cognitiva y memoria, problemas en el pensamiento y razonamiento, así como cambios en el comportamiento, como consecuente el resultado final es la pérdida de independencia del paciente. Representando la principal causa de demencia, con una prevalencia en aumento. Siendo los países subdesarrollados los más afectados.

La presente investigación analiza comparativamente los fármacos donepezilo y aducanumab con el objetivo de orientar la selección terapéutica para la enfermedad de Alzheimer. El objetivo general propuesto fue evaluar los perfiles fisicoquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de ambos medicamentos, incorporando evidencia aportada de ensayos *in vitro* y simulaciones *in silico*. La investigación se desarrolló como un estudio mixto con un enfoque cualitativo-cuantitativo, basado en literatura científica, ensayos clínicos y ensayos *in vitro*. También se utilizó AutoDock Vina y Rosetta Dock para las simulaciones de acoplamiento molecular. La sistematización de resultados utilizó clasificación por niveles de evidencia, que incluyó desde ensayos clínicos y metaanálisis (nivel 1) hasta revisiones narrativas y estudios descriptivos (nivel 5).

Los resultados siguen postulando al donepezilo como una opción terapéutica segura y eficaz y al aducanumab como un fármaco con un mecanismo de acción innovador que posee un gran potencial terapéutica si logra mejorar su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Además, las pruebas *in vitro* evidencian mayor potencia del aducanumab frente a formas agregadas de A β y del donepezilo a la enzima AChE antes que BChE, y las simulaciones *in silico* confirman interacciones estables entre las dianas y sus respectivos fármacos.

II. Agradecimientos

Primeramente, me gustaría agradecer a Dios por el privilegio de poder estudiar esta carrera y ayudarme en este proceso que culmina. Por darme sabiduría y fuerzas para seguir adelante incluso cuando sentía que no podía. Seguidamente a mi familia por ser mi mejor red de apoyo y motivarme a seguir luchando por mis sueños. A mis padres por darme la oportunidad de recibir una buena educación. A mi tutora, la Dra. Clemencia Cruz Dyachkov por su paciencia, dedicación y ayuda durante la elaboración de este trabajo que representa el cierre de una etapa importante en mi vida. A las amistades y compañeros que hicieron este proceso más ameno. A mi persona por el esfuerzo realizado durante estos últimos años. Finalmente, gracias a cada uno de los docentes de la universidad que ayudaron a formarme durante este proceso, que enseñaron con amor y paciencia compartiendo un poco de su conocimiento.

III. Dedicatoria

Le dedico este trabajo a mis padres, porque sin ustedes no hubiera sido posible. A mi madre por siempre creer en mí y motivarme a luchar por mis sueños, así como su compañía y apoyo incondicional. A mi padre por ser mi mayor ejemplo de trabajo, perseverancia y superación. Esta meta es de ustedes.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen	2
II. Agradecimientos	3
III. Dedicatoria	4
IV. Tabla de contenidos	5
V. Lista de tablas	9
VI. Lista de figuras	10
VII. Lista de abreviaturas	11
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	13
Introducción	14
Planteamiento del problema	15
1.3. Objetivos	17
1.3.1. Objetivo general	17
1.3.2. Objetivos específicos	17
1.4. Justificación	18
1.5. Antecedentes	22
1.5.1. Antecedentes históricos	22
1.5.2. Antecedentes internacionales	25
1.5.3. Antecedentes nacionales	32
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	35
2.1. Enfermedad de Alzheimer	36
2.1.1. Etapas de la enfermedad de Alzheimer	36
2.1.2. Causas de la enfermedad de Alzheimer	36
2.2. Evolución histórica de la EA	38

2.2.1. Conceptualización antigua de la demencia	38
2.2.2. Edad media y renacimiento: Cambios en la percepción	38
2.2.3. Edad moderna.....	39
2.2.4. Edad contemporánea	39
2.2.5. Panorama epidemiológico.....	41
2.3. Fisiopatología de la EA	42
2.3.1. Hipótesis de la cascada A β	42
2.3.2. Hipótesis anticolinérgica	44
2.3.3. Avances terapéuticos y diagnósticos de la EA	46
2.4. Donepezilo y aducanumab.....	47
2.4.1. Historia del donepezilo.....	47
2.4.2. Historia del aducanumab.....	48
2.4.3. Contraste del donepezilo y aducanumab.....	50
2.5. Identidad del donepezilo.....	51
2.5.1. Conformación estructural.....	52
2.5.2. Propiedades de los grupos funcionales que lo conforman	53
2.5.3. Diana farmacológica del donepezilo	54
2.6. Identidad del aducanumab.....	54
2.6.1. Conformación estructural.....	55
2.6.6. Factores de estabilidad química y física	56
2.7. Propiedades relevantes para el perfil fisicoquímico de un fármaco.....	57
2.7.1. Utilidad del perfil fisicoquímico	57
2.7.2. Propiedades que se analizan	57
2.8. Propiedades farmacocinéticas.....	59
2.8.2. Procesos que analiza la farmacocinética	59

2.8.3. Absorción	60
2.8.4. Distribución.....	62
2.8.5. Metabolismo.....	63
2.8.6. Excreción	63
2.9. Propiedades farmacodinámicas	64
2.9.1. Análisis de la farmacodinamia	65
2.9.2. Ensayos <i>in vitro</i>	66
2.9.3. Ensayos <i>in silico</i>	70
2.9.4. Modelos computacionales de interacción fármaco-diana	71
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	74
3. Marco metodológico.....	75
3.1. Enfoque metodológico	75
3.2. Tipo de investigación.....	76
3.3. Población y muestra	76
3.4. Instrumentos de recolección de datos.....	76
3.5. Fuentes de información.....	77
3.6. Criterios de búsqueda	77
3.7. Criterios de inclusión y exclusión.....	79
3.8. Proceso de selección de la información.....	81
3.9. Clasificación según niveles de evidencia.....	81
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS	84
4.1. Análisis de los resultados de los perfiles fisicoquímicos del donepezilo y aducanumab	85
4.1.1. Análisis de las propiedades fisicoquímicas del donepezilo.	85
4.1.2. Perfil fisicoquímico del Aducanumab.....	90

4.1.3. Contraste de ambos perfiles fisicoquímicos	91
4.2. Análisis de los perfiles farmacocinéticos del donepezilo y aducanumab	93
4.2.1. Perfil farmacocinético del donepezilo	93
4.2.2. Perfil farmacocinético del Aducanumab	94
4.2.3 Contraste de ambos perfiles farmacocinéticos.....	94
4.4. Análisis de las simulaciones <i>in silico</i> de la interacción de los fármacos con sus dianas terapéuticas	116
4.4.1. Resultado del acoplamiento molecular del donepezilo con la AChE....	116
4.4.2. Resultado de la simulación del modelo más afín de interacción entre el donepezilo y AChE.....	117
4.4.3. Grupos funcionales activos de la interacción entre el donepezilo y AChE	119
4.4.4. Tipos de interacciones de unión entre el donepezilo y AChE.....	119
4.4.5. Resultado del acoplamiento molecular del aducanumab y el A β	122
4.4.5. Aminoácidos responsables de la interacción entre el aducanumab y el A β	123
4.4.6. Tipos de interacción entre los aminoácidos de la cadena H de aducanumab y el epítipo del A β	123
4.4.7. Correlación de las simulaciones de acoplamiento molecular	124
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	125
5.1. Conclusiones	126
5.2. Recomendaciones	127
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128

V. Lista de tablas

Tabla 1. Comparación de las distintas características farmacológicas del Donepezilo y Aducanumab.	50
Tabla 2. Principales propiedades fisicoquímicas analizadas para el perfil de un fármaco.	57
Tabla 3. Definición de los distintos principios farmacocinéticos.	60
Tabla 4. Clasificación de los diversos tipos de cultivos.	67
Tabla 5. Softwares relevantes en simulaciones de acoplamiento molecular de moléculas pequeñas y macromoléculas.	71
Tabla 6. Criterios de búsqueda.	77
Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión.	79
Tabla 8. Clasificación de la información según los niveles de evidencia.	82
Tabla 9. Interpretación de las propiedades fisicoquímicas del donepezilo.	85
Tabla 10. Interpretación de las propiedades estructurales del donepezilo.	88
Tabla 11. Efectividad de la inhibición in vitro reportada del donepezilo a la acetilcolinesterasa.	98
Tabla 12. Efectividad de la inhibición in vitro reportada del aducanumab al péptido beta-amiloide.	106

VI. Lista de figuras

Figura 1. Estructura química del Donepezilo.....	52
Figura 2. Estructura del aducanumab.....	54
Figura 3. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda.....	81
Figura 4. Representación 3D del acoplamiento de los dos modelos posibles de interacción del donepezilo con la enzima AChE.....	117
Figura 5. Representación 3D de la interacción del donepezilo con la enzima AChE.....	118
Figura 6. Representación 2D de la interacción del donepezilo con la enzima AChE.....	119
Figura 7. Representación del encaje geométrico del donepezilo con la enzima AChE.....	121
Figura 8. Representación 3D de la interacción del aducanumab con el epítipo del Aβ.....	122

VII. Lista de abreviaturas

AChE; Acetilcolinesterasa.
Ach: Acetilcolina.
AB; Beta-amiloide.
ADI; Alzheimer's Disease International.
APOE; Apolipoproteína E.
APP; Proteína precursora de amiloide.
ARIA; Anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide.
Acetil-coA; Acetil coenzima A.
CDR; Complementary determining regions.
CMV; Cuerpos multivesiculares.
Cmáx; Concentración máxima.
ChAT; Colina acetiltransferasa.
EA; Enfermedad de Alzheimer.
EC50; Concentración efectiva media.
E-S; Complejo enzima-sustrato.
Emáx; Efecto máximo.
FDA; Food and Drug Administration.
Fab; Fraction for antigen binding.
Fc; Fraction crystallizable.
FcRn; Receptor Fc neonatal.
HBD; Donadores de hidrogeno.
HBA; Aceptores de hidrogeno.
IC50; Concentración inhibitoria media.
Kd; Constante de disociación.
Km; Constante de Michaelis-Menten.
KI; Constante de inhibición.
LogP; Coeficiente de partición.
MW; Peso molecular.
MMSE; Mini-Mental state examination.
mAbs; Anticuerpos monoclonales.

MIIC; Modelos *in vitro* complejos.

PSEN1; Presenilina 1.

PSEN2; Presenilina 2.

pKa; Constante de ionización.

T_{máx}; Tiempo máximo.

T $\frac{1}{2}$; Vida media de eliminación.

TPSA; Area superficial polar total.

VAchT; Transportador vesicular de acetilcolina.

V_d; Volumen de distribución.

2D; Bidimensional.

3D; Tridimensional.

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

Introducción

En el presente trabajo se pretende facilitar la selección del tratamiento óptimo para la patología de Alzheimer por medio de análisis de los perfiles fisicoquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos donepezilo y aducanumab, así como el estudio de ensayos *in vitro* y la exploración *in silico*. El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que causa una disminución en la calidad de vida de la persona que lo padece al igual que de las personas que los rodean, siendo la causa más frecuente de demencia. Esta patología representa una carga emocional y económica para las familias que tienen que lidiar con la enfermedad de Alzheimer.

El donepezilo es uno de los primeros fármacos utilizados para tratar síntomas de la enfermedad de Alzheimer mientras que el aducanumab es uno de los más innovadores según su mecanismo de acción, así como su reciente aprobación apenas hace unos años.

El tratamiento farmacológico de la enfermedad del Alzheimer representa un reto para los profesionales de salud debido a que aún no existe una cura o un medicamento capaz de revertir la enfermedad y el objetivo principal del tratamiento es prevenir la destrucción neuronal y revertir el daño de las neuronas que aún no estén totalmente deterioradas. Los fármacos que se encuentran actualmente en el mercado son limitados, de igual forma la naturaleza multifactorial de la enfermedad y preocupaciones debido a los efectos secundarios asociados a los medicamentos, dificultan la selección del tratamiento.

Analizar las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos permite determinar el comportamiento esperado que estos tendería y por ende a su vez tendrán influencia sobre la eficacia, ya que estas propiedades pueden delimitar pasos importantes como la absorción del medicamento. Por su lado la farmacocinética explica el paso del medicamento desde que este es administrado hasta que este es excretado y la farmacodinamia como este logra tener un efecto terapéutico. Por lo que se espera obtener una adecuada predicción de la eficacia de ambos medicamentos y por medio de un análisis crítico determinar cuál es la mejor opción terapéutica de forma generalizada y desde un punto de vista químico y farmacológico, aunque es importante recalcar que toda terapia siempre debe ser individualizada según las necesidades especiales de cada paciente.

Planteamiento del problema

La enfermedad de Alzheimer es una patología que se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo siendo la causa más frecuente de demencia. Es una enfermedad que posee carácter hereditario no obstante también puede manifestarse de forma esporádica afectando principalmente a los adultos mayores, aproximadamente entre 95%-99 % de los casos reportados se presentan de forma esporádica mientras que de 1%-5 % es hereditario. Según datos establecidos por la organización mundial de la salud la enfermedad de Alzheimer representa entre un 60%-70% de los casos de demencias registrados ^{1,2}.

Aunque la afectación se manifieste principalmente en personas mayores o iguales a 65 años, existen casos de edad temprana esto quiere decir que afecta personas dentro de los 30 años, los investigadores indican que alrededor de 110 de cada 100.000 personas de la edad de 30 años hasta 64 años tienen demencia de inicio más joven. Sin embargo, en el año 2023 se reportó el primer caso de un adolescente de 17 años con un caso esporádico de Alzheimer ^{3,4}.

Además de su gran prevalencia, esta afección también tiene una gran carga emocional para las personas que rodean a quienes padecen de esta patología ya que conforme va evolucionando el paciente crea una dependencia de otra persona que vele por su bienestar debido a su deterioro neuronal además del duelo y el dolor de sus familiares y seres queridos conforme el paciente se va desvaneciendo de su ser.

De igual forma es una patología con una mortalidad elevada y ha presentado un incremento en los años 2000 en donde la mayor elevación se observó en 2022, siendo la sexta causa principal de muerte entre personas de 65 años o mayores en Estados Unidos. Lo que influye en su esperanza de vida, se estima que estos pacientes son dos veces más propensos a morir antes de la edad de 80 que los que no tienen la enfermedad ³.

En 2019 se pronosticó que habría 13.7 millones de casos reportados de algún tipo de demencia para el año 2050 en los países de América Latina y el Caribe, esto representa un aumento del 206% con respecto al aumento mundial previsto y puede compararse con el aumento del 102% esperado en los países de América del Norte. El aumento previsto más alto es el de Centroamérica 221%, seguida de América del Sur 206% y el Caribe 152% ⁵.

A nivel nacional, la universidad Hispanoamericana realizó un estudio en donde se demostró que según los registros del Ministerio de Salud para 2023 un promedio aproximado de 35 mil personas sufrirá de Alzheimer, de igual forma se demostró que en el país desde el año 2018 hasta el 2022 hubo un aumento de 70.65% en la mortalidad relacionada con enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias. Las cuatro provincias de la meseta central (San José, Cartago, Alajuela y Heredia) son las que tienen mayor mortalidad por EA y otras demencias mientras que la tasa más baja la tiene la provincia de Limón ⁶.

Finalmente, en la actualidad aún no existe una cura para esta enfermedad, por lo que el objetivo terapéutico de los medicamentos en el mercado es enlentecer el deterioro cognitivo y la muerte neuronal, no obstante, la elección del tratamiento óptimo es compleja. Esto debido a la heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer, los efectos adversos de los fármacos, además se debe considerar el estadio de la enfermedad y comorbilidades del paciente, así como el estudio de diversas dianas terapéuticas, entre otros factores ⁷.

Lo expuesto anteriormente conduce a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la contribución de los perfiles fisicoquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de Donepezilo y Aducanumab, mediante estudios *in vitro* publicados y simulaciones *in silico*, en la selección del tratamiento para la enfermedad de Alzheimer?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Analizar los perfiles fisicoquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos donepezilo y aducanumab, mediante estudios *in vitro* publicados y simulaciones *in silico*, en función de su utilidad comparativa para la selección terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Describir los perfiles fisicoquímicos y farmacocinéticos de donepezilo y aducanumab relevantes para la selección terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.
2. Revisar la efectividad de donepezilo y aducanumab en las dianas moleculares acetilcolinesterasa (AChE) y beta-amiloide ($A\beta$) reportada en estudios *in vitro*.
3. Interpretar el comportamiento farmacodinámico de donepezilo y aducanumab mediante simulaciones *in silico* sobre las dianas AChE y $A\beta$.

1.4. Justificación

La enfermedad de Alzheimer es una epidemia mundial, la cual se encuentra en constante aumento, destacando los países con bajos y medianos ingresos. Se estima que 44 millones de personas viven en el mundo con este diagnóstico, esto debe ser una razón de motivación a seguir investigado y tener un plan de acción inmediata tratando de brindar la mejor calidad de vida a estos pacientes y sus seres queridos. La ADI (Alzheimer's Disease international) estima que en Costa Rica para el año 2050 esta patología afectará a 160.000 personas al año ⁸.

En Costa Rica la poca investigación sobre esta enfermedad es un gran reto que se debe superar, ya que el país posee una importante prevalencia con un aumento predictivo en los casos registrados y en la mortalidad, teniendo esto un gran impacto sobre la salud pública y la calidad de vida de las personas con la enfermedad de Alzheimer. Así mismo la investigación en este tema permite tener una mejor comprensión de la enfermedad y las opciones terapéuticas incluidas sus ventajas y desafíos ⁹.

De igual forma es importante motivar a los diferentes profesionales de salud del país a que realicen investigaciones con población costarricense que permita conocer la realidad sobre el estado actual de la enfermedad en el país, que permita incidir en la toma de decisiones, para así enfrentar la enfermedad de Alzheimer de una forma integral por medio de la toma de decisiones basadas en pensamiento crítico de la información y responsable basada en evidencia científica ⁹.

La poca investigación en el país de las variables seleccionadas, dificultaron los antecedentes nacionales ya que después de una exhaustiva búsqueda en diversas fuentes bibliográficas no se evidenciaron investigaciones recientes sobre el tema objeto de estudio no obstante se encontraron investigaciones que proporcionan conocimientos sobre la EA, a pesar de, en comparación a otros países si se demostró una deficiencia.

Del mismo modo profundizar en el estudio de los tratamientos disponibles para la enfermedad de Alzheimer también representa una responsabilidad ética y social ya que la eficacia terapéutica está directamente vinculada con la calidad de vida de los pacientes. En países como Costa Rica, donde los recursos sanitarios son limitados, contar con evidencia local que oriente la toma de decisiones clínicas es esencial para garantizar una atención más

eficiente, equitativa y centrada en el paciente. Asimismo, la metodología propuesta para esta investigación brinda una oportunidad innovadora para enriquecer la investigación farmacéutica en enfermedades neurodegenerativas.

Aunque estos medicamentos ya fueron aprobados por entidades regulatorias como la FDA es importante estar en constante estudio de los fármacos que se encuentran disponibles en el mercado para evaluar la seguridad a largo plazo y su comportamiento, en algunos casos incluso se pueden descubrir nuevas propiedades terapéuticas para un medicamento además de la aprobada. De igual forma brinda un parámetro más amplio sobre su farmacocinética y farmacodinamia en distintas poblaciones con distintos parámetros y comorbilidades distintas. Por último, pero no menos importante se pueden descubrir formas de optimizar dichos medicamentos modificando ciertas propiedades de estos o descubrir nuevas entidades con potencial terapéutico.

La relevancia clínica de los fármacos disponibles hasta la actualidad para el tratamiento del Alzheimer no está claramente establecida, esto junto a otros factores como la complejidad de la fisiopatología, la dificultad para identificar dianas terapéuticas como consecuencia a la poca comprensión sobre la enfermedad, la mala administración y penetración de los fármacos como resultado de la incapacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, entre otros factores, dificulta la elección del tratamiento farmacológico para un paciente. Para los médicos representa un reto el decidir cuándo iniciar la prescripción de estos medicamentos, incluso el tratamiento establecido debe reevaluarse periódicamente y la retirada de medicación tiene que llevarse a cabo de forma individualizada ^{10, 11}.

El donepezilo es uno de los primeros fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, fue aprobado por la FDA en 1996. Es un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Pese a ello es uno de los más prescritos para dicho diagnóstico, ya sea en monoterapia o terapia combinada a pesar de que los ensayos clínicos han demostrado que la utilidad terapéutica y el perfil de seguridad de los demás inhibidores de acetilcolinesterasa es similar ¹⁰.

En 2021 la FDA aprobó el aducanumab como nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer el cual es el primer fármaco en demostrar capacidad para reducir las placas beta amiloide en el cerebro, es la aprobación más novedosa desde el 2003, no obstante, sigue existiendo incertidumbre sobre su beneficio clínico, aunque la ADI ha concluido que los beneficios que representa esta terapia para los pacientes sobreponen los riesgos de esta. Con todo esto, la población científica exige más investigación para determinar su verdadero potencial y su papel en el arsenal terapéutico para esta compleja enfermedad ¹².

La presente investigación tiene como objetivo orientar la selección del tratamiento óptimo del Alzheimer entre estos dos medicamentos basados en la información recopilada por medio de la revisión de la efectividad *in vitro* publicada en diversos estudios, analizar sus perfiles fisicoquímicos y farmacocinéticos para predecir de forma teórica su comportamiento esperado y por medio de la representación computacional de modelos de interacción molecular interpretar su comportamiento farmacodinámico lo cual permitirá interpretar su utilidad y efectividad comparativa.

El análisis del perfil fisicoquímico se basa en el estudio de las propiedades físicas y químicas que influyen en el comportamiento de los medicamentos, para fin de esta investigación se realizará por medio de exploración visual de la estructura química del Donepezilo, así como la revisión de la literatura publicada para ambos medicamentos, esto está directamente relacionado con la eficacia del fármaco ya que va a delimitar pasos importantes de la farmacocinética de cada fármaco respectivamente. La farmacocinética explica que sucede con el medicamento en el organismo, desde que es administrado hasta que es eliminado.

Las simulaciones por computadora permiten obtener información sobre la afinidad de los medicamentos seleccionados a sus dianas terapéuticas definidas. Estos métodos pueden usarse para diseñar y cribar nuevos fármacos contra dianas proteicas, pero también se han utilizado para ayudar a explicar los mecanismos mediante el cual el fármaco se acopla a su diana, además se puede calcular la energía de unión estimada. Los métodos *in silico* se suelen utilizar junto con los experimentos *in vitro* tradicionales para validar los resultados. Se espera poder demostrar el potencial terapéutico de ambos medicamentos para facilitar la selección del tratamiento más adecuado para la enfermedad de Alzheimer ¹¹.

En el contexto costarricense se beneficiarán los pacientes con la enfermedad de Alzheimer mejorando su calidad de vida al brindar el tratamiento óptimo que tenga la capacidad de retardar el deterioro cognitivo y disminuyendo los efectos adversos no deseados y que represente mayor beneficio para su condición. De igual forma los profesionales de salud ampliarían su conocimiento en ambos medicamentos permitiendo tomar una decisión informada y evaluando su efectividad comparativa, además proporcionara más evidencia sobre el aducanumab lo cual es una preocupación sobre la comunidad científica actualmente, permitirá optimizar recursos farmacéuticos, especialmente en medicamentos de alto costo como aducanumab y para el sistema de salud tanto pública como privado permite promover protocolos de tratamientos basados en evidencia y finalmente se espera que beneficie a investigaciones futuras.

La probabilidad de que cualquier nueva diana biológica o molécula identificada como potencialmente relevante para la modificación de la enfermedad de Alzheimer dé lugar a un nuevo medicamento aprobado es muy baja, además que el tiempo medio de desarrollo clínico de los fármacos neuropsiquiátricos es prolongado, así como el tiempo para obtener una aprobación reglamentaria es mayor comparado con las demás clases de fármacos, siendo por esta razón los más caros de desarrollar. Al mismo tiempo, estas moléculas tienden a fracasar más tarde durante el proceso de desarrollo clínico, en los ensayos clínicos de fase 3. Lo cual es otra razón por lo que es importante determinar la eficacia de los medicamentos actuales, ya que el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos es complicado y comprende un prolongado periodo de tiempo¹³.

1.5. Antecedentes

Los antecedentes son un apartado importado el cual se llena con investigaciones publicadas que se citan relacionados con el enfoque del trabajo y su contenido. Analizando los resultados y conclusiones que se reportan. Se citan la importancia general relacionado con la esencia del estudio que se lleva a cabo ¹⁴.

1.5.1 Antecedentes históricos

Los antecedentes históricos contextualizan el tema de estudio o sus variables, proporcionan información importante la cual ha marcado una diferencia en la historia. Brinda una visión de cuanto se ha avanzado en la investigación del tema hasta la actualidad. Lo cual permite identificar los cambios conceptuales más significativos.

Ferrero J, et al (2016), en Estados Unidos “First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer’s disease” con el objetivo de investigar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del aducanumab ¹⁵.

Los investigadores realizaron un ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado con placebo y de dosis ascendentes de aducanumab en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) de leve a moderada. Donde los resultados obtenidos demostraron que el medicamento posee un perfil de seguridad, tolerabilidad aceptable y una farmacocinética lineal a dosis de 30 mg/ml ¹⁵.

Este antecedente permite contextualizar al aducanumab, observando su eficacia *in vivo*, así mismo permite analizar el avance que ha tenido este fármaco y realizar un análisis comparativo de los cambios existentes con respecto a otros ensayos clínicos realizados, así como con los resultados obtenidos de esta investigación.

Rogers S.L, et al (2000), en Estados Unidos “Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer’s disease: final analysis of a US multicentre open-label study” con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del donepezilo ¹⁶.

Este ensayo es una extensión de un ensayo anterior doble ciego controlado con placebo de 14 semanas. El ensayo incluyó 133 pacientes tanto masculinos como femeninos tras

complementar previamente el ensayo ciego de 14 semanas y que fueran mayores o igual a 55 años. Este estudio se prolongó por 240 semanas, las dosis evaluadas fueron de 3 mg/día- 7 mg/día durante las primeras 12 semanas, aproximadamente un año después se aumentaron las dosis a 10 mg/día. Para evaluar la eficacia utilizaron diferentes escalas entre las que se encuentran ADAS-cog, CDR-SB, MMSE, por otro lado, la seguridad incluye exámenes físicos y de laboratorio. Los resultados obtenidos demuestran que dosis de hasta 10 mg/día es efectivo y bien tolerado durante el periodo de análisis ¹⁶.

Estos hallazgos proporcionan información importante sobre la efectividad de la terapia con donepezilo para la enfermedad de Alzheimer, permitiendo analizar el perfil de seguridad del medicamento colocándolo como un fármaco seguro y eficaz. Además, va a permitir observar si este perfil se ha mantenido hasta la actualidad.

Mohs R, et al (2017), en Estados Unidos “Drug discovery and development: Role of basic biological research” orientado a ayudar a los científicos cuya investigación pueda ser relevante para el descubrimiento y/o desarrollo de fármacos a enmarcar su informe de investigación de forma que sitúe adecuadamente sus hallazgos en el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos ¹³.

En esta revisión bibliográfica concluyeron que la probabilidad de que cualquier nueva diana biológica o molécula identificada como potencialmente relevante para la modificación de la EA dé lugar a un nuevo medicamento aprobado es muy baja, además que el tiempo medio de desarrollo clínico de los fármacos neuropsiquiátricos, así como el tiempo para obtener una aprobación reglamentaria es mayor comparado con las demás clases de fármacos, siendo también los más caros de desarrollar ¹³.

El presente estudio refuerza la importancia de esta investigación al proporcionar una perspectiva exhaustiva del descubrimiento y desarrollo de fármacos en donde se demuestran los retos y dificultades que presentan los medicamentos que actúan a nivel de sistema nervioso central como es el caso de aquellos que están destinados para la enfermedad de Alzheimer, por lo que es importante estudiar la eficacia y los perfiles fisicoquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos que se encuentran actualmente disponibles para tratar esta patología.

Briggs R, et al (2016), en Irlanda “Drug treatments in Alzheimer’s disease” con el objetivo de explicar el tratamiento farmacológico actual de la enfermedad de Alzheimer y destacar posibles terapias futuras, al tiempo que reflexionan sobre los mecanismos etiológicos subyacentes en los que se basan estos tratamientos ¹⁷.

Estos investigadores realizaron una revisión bibliográfica donde concluyeron que la necesidad de desarrollar e implementar nuevas terapias es apremiante. Además, mencionan los resultados recientes de los ensayos de agentes para la EA con potenciales efectos modificadores de la enfermedad. Mencionando los primeros ensayos de los posibles primeros medicamentos anti-amiloide. Asimismo, señalaron que la demencia es una enfermedad multifacética y compleja, lo que implica la necesidad de un enfoque multidisciplinario para su cuidado ¹⁷.

Este antecedente brinda una contextualización sobre los tratamientos disponibles para la EA hasta el año 2016. Además, permite analizar el progreso que ha presentado el tratamiento para dicha enfermedad en los últimos años y las limitaciones que aún persisten. Finalmente, ofrece información sobre el perfil farmacodinámico de los medicamentos evaluados, destacando los mecanismos de acción sobre los que se fundamentan.

Dal-Re R (2021), en España “Aprobación del aducanumab para la enfermedad de Alzheimer en Estados Unidos: la claudicación de la ciencia” con el objetivo de cuestionar la aprobación de aducanumab en junio de 2021 ¹⁸.

Se realizó un análisis crítico y exhaustivo de la evidencia clínica y el proceso regulatorio que llevó a la FDA aprobación del aducanumab. Se concluyó que la FDA comprometió gravemente la integridad del proceso científico y regulatorio debido a que se le otorgó la aprobación a pesar de la falta de evidencia clínica de eficacia y que los análisis pos hoc deben ser utilizados para establecer hipótesis más no para confirmarlas ¹⁸.

Este antecedente aporta información sobre la evidencia existente sobre el aducanumab antes de su aprobación, así como apoyo sobre la justificación de este trabajo debido a la necesidad de proporcionar más evidencia que respalde el uso de este fármaco.

1.5.2. Antecedentes internacionales

Los antecedentes internacionales brindan una amplia visión del conocimiento global del tema de estudio selecto además la mayoría de esta información proviene de países grandemente desarrollados y con mayor cantidad de recursos por lo que suelen destacar metodologías más modernas fortaleciendo el análisis que se llevará a cabo en la presente investigación.

Abdallah (2024) en Egipto “Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives” con la finalidad de proporcionar un análisis exhaustivo de los enfoques actuales en el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer ¹⁹.

Este trabajo es una revisión bibliográfica con un enfoque metodológico de análisis crítico de ensayos clínicos y estudios preclínicos de los medicamentos disponibles para tratar la enfermedad de Alzheimer y de aquellos en fase de estudio. En donde se concluyó que las clases más prometedoras para inhibir la formación de A β tóxico incluyen los moduladores de γ -secretasa y los inhibidores de la glutaminil ciclasa y las clases que han demostrado proteger las neuronas de los efectos tóxicos del A β incluyen los agonistas neuroprotectores de GABAA, los antioxidantes, los agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores ¹⁹.

La relevancia de este antecedente es que reafirma la justificación de la investigación ya que explica los retos y limitaciones de los tratamientos actuales, además también indica hacia donde se está orientando la investigación de tratamientos para la EA hoy en día, de igual forma explica el mecanismo del donepezilo y aducanumab orientándose en la farmacodinamia del medicamento.

Basit Ameen T, et al (2024), en Egipto “Unraveling Alzheimer’s: the promise of aducanumab, lecanemab, and donanemab” su objetivo fue comprender mejor la patología de la EA y sus enfoques de tratamiento ²⁰.

Los autores realizaron un análisis en profundidad de ensayos clínicos, finalmente determinaron que el aducanumab ha demostrado su eficacia en la reducción de las placas amiloides y la desaceleración del deterioro cognitivo en pacientes con EA leve sin embargo, su uso se asocia a efectos adversos, en particular ARIA mientras que lecanemab y donanemab

también muestran potencial en la reducción de la carga de A β , pero su eficacia en la mejora de la función cognitiva y los perfiles de seguridad requieren más investigación ²⁰.

Esta investigación brinda una explicación sobre los mecanismos patológicos de la EA incluyendo la hipótesis amiloide lo cual permite ampliar el conocimiento en la patología y el entendimiento de los fármacos dirigidos a la beta-amiloide, ampliando el perfil farmacocinético y farmacodinámico del aducanumab y finalmente proporciona evidencia clínica sobre el mismo que puede ser útil en investigaciones actuales sobre el tema.

Varadharajan A, et al (2023), en India “Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer’s disease – A primer on FDA-approved drugs” el objetivo del estudio es describir de forma exhaustiva los fármacos aprobados por la FDA para la mitigación de los síntomas y la modificación de la enfermedad de Alzheimer (EA), así como servir de lista de consulta para los médicos en ejercicio ²¹.

Para cumplir sus objetivos realizaron una revisión bibliográfica en donde concluyeron que, con el creciente número de personas afectadas por la EA, resulta imperativo centrarse en el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento eficaces y para su prescripción el médico debe tener en cuenta la disponibilidad del fármaco, el cumplimiento del paciente, el coste, las comorbilidades específicas y la relación riesgo-beneficio para el paciente ²¹.

Este antecedente es crucial para la investigación actual, ya que proporciona una base sólida sobre la farmacocinética reportada de los medicamentos de interés para este estudio que son el donepezilo y aducanumab así como su mecanismo de acción.

Huang L, et al (2023), en Taiwan “Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update” orientado a revisar los ensayos clínicos de nuevos medicamentos para la EA que se han realizado en el periodo desde 2020 a 2023 con el objetivo de actualizar sobre el avance en nuevos tratamientos ²².

A partir de esta revisión bibliográfica los autores concluyeron que se han diversificado las herramientas de medición de resultados en los ensayos clínicos, lo que ha permitido determinar claramente mejoras significativas en la EA y la eficacia de los tratamientos en los ensayos clínicos. Este antecedente proporcionará una contextualización sobre el panorama terapéutico del Adecunamub brindando datos basados en evidencia ²².

Angelova V, et al (2023), en Bulgaria “Design, Synthesis, *in silico* Studies and *in vitro* Evaluation of New Indole- and/or Donepezil-like Hybrids as Multitarget-Directed Agents for Alzheimer’s Disease” con el objetivo de sintetizar y evaluar *in vitro* nuevas moléculas híbridas basadas en melatonina y donepezilo como agentes multitarget para la enfermedad de Alzheimer ²³.

Para este estudio los autores realizaron ensayos de inhibición mediante el método espectrofotométrico de Ellman, ensayos de citotoxicidad *in vitro* mediante el método MTT, determinación de la actividad antioxidante utilizando métodos espectrofotométricos, predicción de la permeabilidad de la barrera hematoencefalica utilizando herramientas en línea como SwissADME, entre otros ²³.

Este artículo proporciona información del Donepezilo y propone análogos para mejorar la eficacia terapéutica, lo que permite ampliar el análisis farmacodinámico a partir de su versatilidad estructural y demuestra los beneficios de los estudios *in vitro* e *in silico* reforzando la decisión metodológica decidida.

Söderberg L, et al (2022), en Suecia “Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer’s Disease” a fin de caracterizar las propiedades de unión de lecanemab, aducanumab y gantenerumab a diferentes especies de beta amiloide ²⁴.

Los investigadores han realizado la caracterización de las propiedades de unión de los medicamentos anteriormente mencionados a diferentes especies beta amiloide con inhibición ELISA, inmunodepleción y resonancia de plasmón superficial. En donde se concluye que utilizando los diferentes ensayos de unión *in vitro*, lecanemab mostró la preferencia más pronunciada por las protofibrillas de A β solubles en comparación con aducanumab y gantenerumab ²⁴.

Este antecedente provee fundamentos importantes para este estudio, ya que permite evaluar la farmacodinamia teórica del fármaco y determinar la efectividad *in vitro* del Aducanumab por medio de sus diversos ensayos de unión realizados.

Rouchan A, et al (2022), en India “Aducanumab: A new hope in Alzheimer’s disease” con la finalidad de describir diversos aspectos relacionados con el Aducanumab y la enfermedad de Alzheimer y estudiar diversos ensayos clínicos notificados ²⁵.

Por medio de esta revisión bibliográfica lograron concluir que el Aducanumab es la primera y única terapia que aborda un proceso clave en la patología de la EA mediante la reducción de las placas A β en el cerebro, siendo los parámetros farmacocinéticos del fármaco favorables ²⁵.

Esta investigación nos permite respaldar científicamente la eficacia del Aducanumab por medio del análisis de la farmacocinética del medicamento y su eficacia reportada en los ensayos clínicos que los escritores analizaron.

Rico Ferrete A (2022), en España, “La controvertida aprobación por la food and drug administration (FDA) de aducanumab contra el alzheimer”, con el objetivo de explicar las razones por las que el uso de aducanumab ha sido aprobado en la enfermedad de Alzheimer e investigar el estado actual de los fármacos que han sido postulados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ²⁶.

Para cumplir sus objetivos realizó una exhaustiva revisión bibliográfica, en donde los resultados revelaron que aducanumab a dosis altas tiene el potencial de ralentizar el deterioro cognitivo relacionado con la EA en pacientes con enfermedad de inicio temprano ²⁶.

Este antecedente enriquece el desarrollo de esta investigación aportando información sobre el perfil farmacocinético, farmacodinámico y de seguridad del aducanumab, así como un análisis comparativo de este con otros fármacos con un mecanismo de acción similar. Además, también nos hace una breve mención del donepezilo.

Bencomo A, et al (2022), en la Habana Cuba “ Diseño relacional de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer: estudios QSAR y de acoplamiento molecular” con la intención de obtener dos modelos QSAR para la predicción de la actividad inhibitoria de dos series de compuestos diferentes sobre dos blancos relacionados con la EA; así como determinar, a través de las técnicas de acoplamiento molecular, el sitio, el tipo de interacción y la estabilidad conformacional que se establece entre los compuestos evaluados y los blancos seleccionados ²⁷.

Los investigadores concluyeron que, de acuerdo con el estudio de acoplamiento molecular, la mayoría de las interacciones relevantes observadas para el péptido βA_{1-42} y para la enzima la AChE son interacciones $\pi-\pi$ ²⁷.

Este trabajo contribuye significativamente a la investigación debido a que analizaron las mismas dianas farmacológicas sobre las que actúan los medicamentos seleccionados para este trabajo brindando información que permite conocer el tipo de interacción molecular favorable sobre estas dianas lo que como consecuencia permite una mejor comprensión de las interacciones entre los fármacos y sus blancos, así como analizar la eficacia de estos.

Ramon Torres A, et al (2022), en Cuba “Inhibidores de la actividad colinesterasa como terapia sintomática para la enfermedad de Alzheimer”, teniendo como meta brindar una panorámica sobre la disfunción colinérgica observada en los pacientes de la EA y que sustenta la hipótesis colinérgica en su fisiopatología ²⁸.

Para esto los autores realizaron una revisión bibliográfica en la que dedujeron que los inhibidores de la actividad colinesterasa constituyen terapias farmacológicas paliativas que permiten disminuir el deterioro cognitivo generado por la EA. Sin embargo, la mayoría de estos compuestos producen efectos secundarios severos que han limitado su éxito terapéutico ²⁸.

Este antecedente enriquece la investigación al profundizar en los inhibidores de la actividad colinesterasa de uso clínico e innovadores, como alternativa de terapia sintomática para la EA enfocándose en el donepezilo.

Zhang X, et al (2022), en China “Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis” pretende evaluar la eficacia y seguridad del donepezilo para mejorar la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve y proporcionar una base basada en la evidencia ²⁹.

Este trabajo es una revisión sistemática con metaanálisis donde concluyeron que el Donepezilo puede mejorar hasta cierto punto la función cognitiva de los pacientes con deterioro cognitivo leve sin embargo no se observa ninguna tendencia a retrasar significativamente la progresión de la enfermedad ²⁹.

Este estudio proporciona evidencia clínica reportada sobre la eficacia del donepezilo lo cual permite contextualizar la eficacia del medicamento, así como algunos factores que ayudan a analizar el perfil farmacocinético y farmacodinámico de este mismo.

Saleh M, et al (2022), en Países Bajos “Drug Distribution in Brain and Cerebrospinal Fluids in Relation to IC50 Values in Aging and Alzheimer’s Disease, Using the Physiologically Based LeiCNS-PK3.0 Model” con el objetivo de predecir la distribución de los fármacos en el SNC de las poblaciones jóvenes, ancianos y paciente con la EA ³⁰.

LeiCNS-PK3.0 es el modelo matemático que se utilizó para predecir los perfiles farmacocinéticos en los fluidos extracelulares ($brain_{ECF}$) e intracelulares ($brain_{ICF}$) cerebrales y en el fluido cerebroespinal del espacio subaracnoideo (CSF_{SAS}) de donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina y semagacestat en pacientes jóvenes, ancianos y con Alzheimer, los parámetros fisiológicos de utilizados para la predicción se adaptaron basándose en una extensa búsqueda bibliográfica en donde concluyeron que en pacientes sanos las predicciones farmacocinéticas del donepezilo, galantamina y memantina se situaron por encima de los respectivos IC50 y los perfiles de farmacocinética del SNC fueron comparables entre los pacientes sanos y con la EA, lo que implica un impacto menor del envejecimiento sano y la AD en la farmacocinética del SNC, incluidos los lugares diana ³⁰.

La contribución de este antecedente a la presente investigación es similar como el Donepezilo se distribuye en cerebro proporcionando una visión de su comportamiento en SNC y por ende está directamente relacionada a su farmacocinética y eficacia.

Alzheimer’s association (2020), en Estados Unidos “2020 Alzheimer’s disease facts and figures” con el objetivo de describir el impacto de la EA en la salud pública ³¹.

Esta investigación corresponde a un estudio de cohortes en el cual concluyeron que la escasez actual y prevista en el futuro de especialistas (geriatras, neurólogos, psiquiatras geriátricos y neuropsicólogos) genera que la mayor parte de la atención a los pacientes recaiga sobre los médicos de familia, la profesión médica no está preparada para afrontar adecuadamente el problema y las oportunidades de formación son escasas o de difícil acceso

³¹.

Este artículo ofrece una perspectiva integral del estado de la EA durante dicho año, así como la evolución esperada incluyendo incidencia, prevalencia, mortalidad, morbilidad, uso y costes de la atención, impacto global en los cuidadores y la sociedad al igual que los retos futuros para satisfacer las demandas de atención del creciente.

Madrasi K, et al (2020), en Massachusetts Estados Unidos, “Systematic in silico analysis of clinically tested drugs for reducing amyloid-beta plaque accumulation in Alzheimer’s disease” con la intención de captar la tendencia general de varios tratamientos que actúan en la placa beta amiloide ³².

Los autores realizaron una revisión sistemática y desarrollaron un modelo de sistemas dinámicos que describe la biología de A β y la farmacología de siete fármacos. El modelo capturó la farmacocinética de estos fármacos y su efecto sobre la placa amiloide ³².

Este antecedente muestra la utilidad de la modelización matemática para ayudar a explicar los resultados de los ensayos de la enfermedad de Alzheimer y para ayudar a diseñar terapias eficaces.

Tolar M, et al (2020), “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 evaluar las características farmacológicas de los cuatro agentes anti-amiloide anteriormente mencionados con potencial para su aprobación clínica cercana ³³.

Este análisis se centró en una revisión bibliográfica de los agentes anti-amiloides que completaron ensayos de fase 3 o fase 2 en pacientes con EA sintomática, que demostraron una seguridad aceptable con una duración del tratamiento \geq 12 meses, informaron efectos significativos en los resultados clínicos, mecanismos de acción publicados y perfiles farmacocinéticos y en desarrollo clínico activo. Se observó que los datos clínicos de los anti-amiloides en fases avanzadas señalan una nueva era prometedora para el desarrollo de fármacos para la EA y proporcionan evidencia convincente del papel destacado de los oligómeros amiloides solubles neurotóxicos en la patogénesis de la EA y como dianas terapéuticas ³³.

Este antecedente apoya la justificación de este trabajo indicando la necesidad de comprender los perfiles farmacológicos y fisicoquímicos de los fármacos más innovadores como el aducanumab.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Los antecedentes nacionales permiten contextualizar cómo está la investigación sobre el tema seleccionado a nivel del país, ampliando el conocimiento sobre qué variables de estudio y que enfoque han sido abordados, así como cuales deficiencias presenta. De igual forma permite reforzar conceptos e información importante de las variables de estudio.

Hernandez Murillo MC (2024), “Análisis del modelado *in silico*, basado en la relación estructura-actividad como estrategia para la predicción de la actividad biológica de análogos de cúrcuma para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en el periodo de mayo a diciembre del 2024” con el objetivo de analizar el modelado *in silico* basado en la relación estructura-actividad para predecir la actividad biológica de análogos de curcumina como estrategia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ³⁴.

La autora realizó simulaciones computacionales para analizar las interacciones moleculares entre la curcumina y las proteínas claves relacionadas con el Alzheimer. Donde concluyo que los análogos cumplen con los criterios de Lipinski y Veber destacando la masa molar, el logP y el número de enlaces rotables como determinantes significativos en la predicción de la actividad biológica frente a la AChE ³⁴.

Esta investigación muestra la utilidad del uso de simulaciones computacionales como factor predictivo de la actividad biológica de los compuestos apoyando la metodología seleccionada en la presente investigación con el objetivo de interpretar el comportamiento farmacodinámico del donepezilo y aducanumab por medio de simulaciones de acoplamiento molecular.

Nuñez Alanis JP (2021), “Carga de la enfermedad y mortalidad por Alzheimer y otras demencias en Costa Rica, 1990-2019” con el objetivo de describir la tasa de mortalidad según grupo etario y género de la EA y otras demencias, así como factores importantes de estas como su incidencia, prevalencia, años de vida, entre otros ³⁵.

El trabajo se realizó por medio de la recolección de los datos que se obtienen por medio del global burden of disease. La investigación demostró cómo son las mujeres las que presentan una tasa más grande en las diferentes variables de estudio y el grupo etario conformado por las personas de más de 70 años son los que presentan tasas más altas siendo estos dos grupos la población mayormente afectada ³⁵.

El siguiente antecedente permite observar cómo ha ido evolucionando y la tendencia que sigue la EA en la población costarricense brindando evidencia sustancial de la importancia de estudios de dicha patología, así como investigación sobre sus posibles tratamientos.

Salazar-Villanea M (2020), “Narrativa autobiográfica y reminiscencias en costarricenses con Alzheimer” con el objetivo de comprender cómo la salud mental y la salud cognitiva se relacionan en el envejecimiento por medio de la caracterización y entendimiento de cómo los pacientes con EA construyen relatos de su memoria personal ³⁶.

La investigadora realizó un análisis cualitativo de narrativas autobiográficas derivadas de estudios previos sobre reminiscencia en personas con EA en Costa Rica, utilizando un protocolo adaptado. Los resultados revelaron patrones de reconstrucción y comunicación que, aunque fueron deficientes en detalles específicos demostraron la preservación de un sentido de identidad. Un 82% de las narrativas cumplían con referencias al ‘sí mismo’ y con razonamiento biográfico, en historias emocionalmente significativas o con reconocimiento de un rol social o cultural. Lo cual le permitió concluir que si bien existe un deterioro de la memoria autobiográfica en el nivel de eventos específicos se preserva la capacidad de mantener el conocimiento sobre quién es, unido a la emoción ³⁶.

Esta investigación brinda una perspectiva distinta sobre la EA, sin refutar los conocimientos fisiopatológicos conocidos y probados permitiendo ampliar el conocimiento de la enfermedad, así como una posible vía de intervención que se puede utilizar como apoyo a la farmacológica.

Hernández Trejos D (2020), “Análisis comparativo de la efectividad del uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) como

tratamiento para la enfermedad neurodegenerativa del Alzheimer” con el propósito de analizar la efectividad de dichos fármacos en el tratamiento de la EA ³⁷.

Es un estudio descriptivo y narrativo en el que se concluyó que múltiples estudios evidencian la eficacia y seguridad del donepezilo a dosis de 5-10 mg para mejorar la función cognitiva en los distintos estadios de la enfermedad además que la causa más frecuente de abandono se debe a la aparición de efectos adversos y disminución de la eficacia ³⁷.

Este antecedente contribuye a la presente investigación proporcionando información sobre el perfil farmacocinético y farmacodinámico del donepezilo, así como un análisis de su efectividad comparada con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa.

En conjunto los antecedentes seleccionados ofrecen un panorama amplio y fundamentado sobre la enfermedad de Alzheimer y los tratamientos disponibles con un enfoque principal sobre el donepezilo y aducanumab. De igual forma proporcionan información sobre la evolución y el estado de conocimiento de ambos medicamentos tanto a nivel nacional como internacional y proporciona una base inicial sólida para la investigación. Dentro de estos se incluyeron estudios de diversas metodologías, destacando análisis *in silico*, revisiones sistemáticas, revisiones farmacocinéticas y farmacodinámicas que enriquecen el marco teórico y los resultados obtenidos, además respaldan la metodología seleccionada.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer fue definida por primera vez en 1906, es una enfermedad neurodegenerativa, esto quiere decir que se caracteriza por la destrucción progresiva de las neuronas y de sus conexiones a nivel de sistema nervioso, lo que da como resultado la pérdida gradual de la función cognitiva y memoria, problemas en el pensamiento y razonamiento, así como cambios en el comportamiento, como consecuente el resultado final es la pérdida de independencia del paciente ³⁸.

2.1.1. Etapas de la enfermedad de Alzheimer

El paciente se puede clasificar dentro de tres etapas según el grado de dependencia que esté presente los cuales serían demencia leve, moderada o severa. En los estadios finales de la enfermedad el paciente suele perder su capacidad de moverse y comunicarse hasta que finalmente fallece y esto suele deberse a complicaciones cardiorrespiratorias, embolias o infecciones concurrentes, representando una enorme carga emocional, física y económica sobre los familiares del afectado ³⁸.

En la etapa leve, los síntomas inician a aparecer y consisten en la pérdida de concentración y memoria a corto plazo manifestándose como desorientación de tiempo y lugar y cambios en el estado de ánimo. En la etapa moderada la enfermedad se propaga a áreas de la corteza cerebral presentando mayor distorsión de la memoria en donde inician problemas para reconocer familiares, amigos o seres conocidos, dificultad para hablar, leer y escribir e inicia la pérdida sobre el control de sus impulsos. Por último, en la fase grave la enfermedad sigue propagándose y se acompaña de la acumulación severa de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en donde ya se observa un deterioro funcional y cognitivo significativo el cual sigue progresando ³⁹.

2.1.2. Causas de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es de origen multifactorial, lo que significa que existen muchos factores contribuyentes por los cuales puede ser causada entre los que destacan como factor de riesgo la genética por medio de antecedentes familiares especialmente en familiares de primer grado, no obstante se ha demostrado que la mayoría de casos se manifiestan de

forma esporádica mientras que solo de 1-5% son de carácter hereditario, bajo grado de educación debido a que el estudio estimula nuevas conexiones entre neuronas y así mismo estimula diversas áreas del cerebro, comorbilidades como diabetes e hipertensión arterial, enfermedades y traumas cerebro vasculares y depresión. La inactividad física y el aislamiento social también han demostrado tener relevancia. Y el más común, el envejecimiento en donde la EA se manifiesta mayoritariamente en la población de edad avanzada ¹.

Existen diversas herramientas que permiten determinar la gravedad y progresión de la enfermedad entre las cuales destacan el examen Mini-Mental State Examination (MMSE) el cual permite evaluar las capacidades cognitivas, la escala de Lawton y Brody para valorar el estado funcional del paciente o el índice de Barthel o de Katz. También se utiliza la escala de deterioro global (GDS-FAST) la cual establece 7 grados de deterioros, siendo el grado 1 la normalidad y 7 la enfermedad en estadio terminal. Estas herramientas también ayudan a orientar el tratamiento destinado al paciente ya que los médicos lo utilizan para tomar decisiones sobre la necesidad de continuar o no el tratamiento farmacológico o con otras intervenciones ⁴⁰.

Aunque su fisiopatología aún no se conoce se han planteado diversas hipótesis y se ha demostrado que la demencia asociada a la EA se relaciona con el procesamiento y la depuración aberrantes de A β y tau. Los mecanismos de retroalimentación asociados con las respuestas inflamatorias y el estrés oxidativo desencadenan una cascada de eventos patológicos. Los eventos a nivel celular conducen a la disfunción sináptica y la neurodegeneración cerebral ⁴¹.

Los antecedentes familiares y el genotipo de apolipoproteína E (alelo ϵ 4/APOE) se asocian asimismo con mayor riesgo de padecer EA. En cuanto a la neuropatología, sintomatología y/o evolución, casi un 80% se asocia a mutaciones en genes relacionados con el péptido β -amiloide; concretamente, mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide. La apolipoproteína E está involucrada en el proceso del transporte de colesterol en el líquido cefalorraquídeo y en la unión y eliminación de beta-amiloide en el cerebro, siendo el gen que representa mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer ⁴¹.

2.2. Evolución histórica de la EA

La enfermedad de Alzheimer fue definida por Alois Alzheimer, psiquiatra alemán de quien deriva dicho nombre. Actualmente constituye la principal causa de demencia. No obstante, a pesar de los avances científicos su etiología sigue sin definirse con exactitud aunque se debe rescatar que gracias a los nuevos hallazgos han surgido nuevas hipótesis así como nuevos tratamientos potenciales. De la misma manera la percepción social de la demencia y de quienes la padecen ha evolucionado significativamente, disminuyendo la percepción estigmatizante a enfoques cada vez más humanizados y empáticos. mejor con ellos.

2.2.1. Conceptualización antigua de la demencia

En el siglo I, en el Tratado de Medicina escrito por el romano Aurelio Cornelio Celso aparece el primer registro del término demencia. Areteo de Capadocia fue el primer médico que reconoció el envejecimiento como una causa de demencia. En la cultura griega y romana, la historia de la demencia está muy relacionada con la edad avanzada. Pitágoras define el “senium” como el período de vida después de los 63 años, donde el cuerpo y las capacidades mentales decaen. Para Hipócrates el cerebro se vuelve frío y seco con la edad, haciéndolo más propenso a la melancolía y al deterioro. Todos ellos compartían el criterio de que la mayoría de edad se asocia al declive cognitivo como una consecuencia inevitable de la edad ⁴².

2.2.2. Edad media y renacimiento: Cambios en la percepción

La legislación romana y griega incapacitaban legalmente al enfermo mental y le reducían sus derechos, la protección legal del desequilibrado era bastante limitada, las personas con este tipo de padecimientos no eran visto como humanos. Se asocia la demencia a causas religiosas, como posesión de la persona. En el Renacimiento se comienza a atribuir a la demencia no sólo la pérdida de memoria, sino también comportamientos regresivos, es decir se inicia a observar una relación de la demencia con el deterioro cognitivo, aunque esta aún no se investiga con profundidad. Además, empieza a extenderse un enfoque más humanitario de estos pacientes ⁴².

2.2.3. Edad moderna

En el año 1700, ya se usa el término demencia en Francia y posteriormente en otros países de Europa, en donde empieza a reconocerse la demencia como una condición médica y no solo relacionado con la edad de las personas. Philippe Pinel quien fue uno de los médicos pioneros en el tratamiento humano de las enfermedades mentales, en su libro *Nosographie* publicado en el año 1798, usó los términos de amencia y morosis para referirse a los trastornos cognitivos, conceptualizando la demencia “como la debilidad peculiar del raciocinio y de los actos volitivos”, mencionando además la “demencia senil” como una forma de trastorno cognitivo adquirido en las personas de edad ⁴².

Pinel condena el trato inhumano que recibían los enfermos mentales, incluyendo los dementes, ya que consideraba la demencia como una enfermedad y no como un crimen, aunque aún muchos no lo veían de esta manera, dando un gran giro humanista ya que clasificaba a estos pacientes como una entidad orgánica que necesitaba ayuda en lugar de ser castigados. No obstante, hasta el siglo XIX el término y el concepto de demencia confluyen, iniciando su uso con el sentido que tiene en la literatura médica actual, es decir como una enfermedad caracterizada por el deterioro progresivo cognitivo ⁴².

2.2.4. Edad contemporánea

Antoine Bayle, en el año 1822, describe la demencia como la “parálisis general del demente”. Este hecho constituyó una demostración de lesión estructural del cerebro causante de demencia, ofreciendo una visión orgánica de esta y una de las principales etiologías. Para 1892 Pick describe un paciente de 71 años con pérdida del lenguaje y demencia, en 1904 se comunican nuevos casos con el mismo perfil, enfatizando la presencia de atrofia focal progresiva. En 1911 Alzheimer confirma el hallazgo con nuevos casos, agregando la descripción de los característicos cuerpos de Pick (inclusiones intraneuronales sargentófilas) ⁴².

En el año 1906, el psiquiatra alemán Alois Alzheimer describió por primera vez un caso clínico con una seria enfermedad que posteriormente recibió el epónimo de Enfermedad de Alzheimer, constituyendo en la actualidad la primera causa de demencia en el mundo. El alemán descubrió que la corteza se encontraba atrofiada y que era notablemente más estrecha de lo normal, identificando dos anomalías histológicas que hoy siguen siendo características

fundamentales de la enfermedad: las placas neuríticas y las marañas fibrilares. Alrededor del año 1970 se hizo evidente que la enfermedad de Alzheimer era el sustrato patológico de la mayoría de los casos de demencia senil, lo que llevo a la organización mundial de la salud y a la Federación Internacional de Alzheimer a declarar el 21 de septiembre como “Día Internacional del Alzheimer”⁴².

Alois en su reseña fisiopatológica, primero detectó los cambios morfológicos, luego los cambios funcionales y finalmente los aspectos relacionados con el programa genético, molecular y la participación del ambiente. A partir de este momento se empiezan a estudiar la etiología de las demencias⁴².

Alois en 1901 examinó por primera vez a Auguste Deter, una mujer de 51 años que presentaba una enfermedad mental progresiva que había iniciado 6 años atrás, la cual se caracterizaba por celos excesivos de su marido seguidos de deterioro de la memoria, desorientación topográfica, dificultades para realizar las tareas diarias del hogar y delirios de que la gente quería matarla, a este punto la paciente ya posee un cuadro moderado de demencia. A. Alzheimer realizó un examen físico y neurológico en donde encontró importantes trastornos mentales y cognitivos, la paciente parecía no entender dónde estaba, también manifestó problemas del lenguaje y dificultad de la percepción en la que no reconocía el uso de algunos objetos, no obstante, no había alteraciones motoras⁴³.

Este realizó un diagnóstico provisional, el cual fue atrofia cerebral arteriosclerótica. Posterior al fallecimiento de Auguste, el alemán recibió su cerebro y lo examinó. Presentando por primera vez sus hallazgos en la reunión de Psiquiatras del Suroeste de Alemania celebrada en Tübingen, el 6 de noviembre de 1906. Alzheimer presentó diapositivas que demostraban los cambios en las placas seniles y los ovillos neurofibrilares observados con la técnica de Bielschowski (una técnica de impregnación de plata, modificada a partir del método de Golgi). Así mismo indicó que se observaba una gran atrofia cerebral en el examen macroscópico y de los ovillos neurofibrilares⁴³.

Con la técnica de Bielschowski Alois pudo observar como las neurofibrillas empezaban a teñirse de forma diferente a las neurofibrillas normales, por lo que concluyó que debía de haberse producido una transformación química de la sustancia de las neurofibrillas y que éstas acumulaban un producto patológico del metabolismo en el interior de la neurona. Así

mismo describió que dispersó por toda la corteza cerebral había un gran número de focos miliares que representan el lugar de deposición de una sustancia peculiar en la corteza cerebral ⁴³.

La primera edición del Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM), a cargo de la Asociación Americana de Psiquiatría fue publicado en el año 1952, en donde la demencia fue catalogada como una reacción no obstante en su cuarta edición (DSM-IV) publicado en 1994 se observaron nuevos cambios, incluida una descripción general del síndrome de demencia, pero con criterios muy específicos para la demencia de Alzheimer y no sobre el síndrome general ⁴².

2.2.5. Panorama epidemiológico

La Asociación Mundial de Alzheimer (ADI) estimó que el número de personas enfermas se incrementará a 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050, siendo América Latina y el Caribe las regiones que muestran la más alta prevalencia de demencia en el mundo, y se estima un incremento del 346 % en dichas regiones, aproximadamente 16 millones de personas la padecerán. Esta entidad se ha convertido en una verdadera preocupación bio-psico-social, al ser la más costosa que enfrentarán los servicios de salud y las de mayor repercusión en la familia y la sociedad ⁴².

Según los registros del ministerio de salud de Costa Rica en 2022 aproximadamente 35.000 personas sufrían de la enfermedad de Alzheimer en el país. La escuela de medicina de la universidad Hispanoamericana realizó un estudio epidemiológico para analizar el impacto de la mortalidad debido a distintos tipos de demencia durante el periodo del 2000-2022 a nivel país obteniendo la EA en primer lugar con 3.590 muertes lo que equivale a un 39%, observándose un aumento sostenido durante este periodo de tiempo. Obteniendo tasas de difusión más elevadas en los últimos años (2019-2022). Además, se demostró que el 60.80% de estos decesos corresponden a pacientes femeninas mientras que tan solo un 39.20% a masculinos finalmente se observó que las cuatro provincias de la meseta central son las que tienen mayor mortalidad ⁶.

2.3. Fisiopatología de la EA

Como se mencionó anteriormente aún no se conoce la causa exacta de la enfermedad de Alzheimer y se ha observado que la mayoría de los casos suceden de forma esporádica, no obstante, hay diversas hipótesis las cuales han ganado fuerza gracias a los avances en la investigación y distintos hallazgos. En la presente investigación se dará enfoque a las causas planteadas relacionadas con los fármacos de interés para este estudio, las cuales son la hipótesis de la cascada A β y la anticolinérgica.

2.3.1. Hipótesis de la cascada A β

La hipótesis de la cascada amiloide propone que la EA está causada por un desequilibrio entre la producción y la depuración de A β , lo que resulta en el acumulo de beta amiloide formando placas extracelulares, los eventos patológicos se desencadenan por cambios en el metabolismo de A β . La proteína precursora de amiloide (APP) es una glicoproteína transmembrana presente en las membranas celulares de numerosos tejidos, en sujetos sanos solo una pequeña proporción es degradada por la β -secretasa y la γ -secretasa y se transforma en A β . No obstante, existen mutaciones de ciertos genes que se encuentran ubicados en el cromosoma 21, los cuales codifican a la APP, lo que da como consecuencia la formación de un nuevo sitio donde dichas enzimas pueden cortarla favoreciendo la degradación de ésta, dicho de otra manera la APP será más fácilmente fragmentada lo que termina en mayor concentración y acumulación de A β ^{41,44}.

Los péptidos de A β liberados con la fragmentación de la APP forman oligómeros tóxicos, protofibrillas, fibrillas y, finalmente, placas amiloides. A medida que el A β forma placas, se observan respuestas gliales inflamatorias locales en células microgliales y astrocíticas, igualmente se produce pérdida de espinas sinápticas y distrofia neurítica. Con el tiempo, estos eventos provocan estrés oxidativo y alteración de la homeostasis iónica neuronal, así como otros cambios bioquímicos lo que contribuye al deterioro y muerte progresiva de las neuronas, por ende, influye en la progresión de la enfermedad de Alzheimer ⁴¹.

Los niveles de A β pueden elevarse mediante una mayor producción o una eliminación reducida de la presenilina 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2), lo cual se asocia con una mayor producción de A β en la EA de carácter hereditario, mientras que la EA esporádica se asocia

con una disminución del aclaramiento de A β , la cual está relacionada con algunos homocigotos $\epsilon 4$ que presentan aclaramientos lentos ⁴¹.

Los depósitos de A β en el cerebro siguen una progresión espacial distintiva que se explica por medio de las etapas de Braak. En donde la primera etapa también conocida como etapa A, inicia en el neocórtex basal, con mayor frecuencia en los campos perirrinales y/o entorrinales. En la segunda etapa (Etapa B de Braak), la deposición de A β aumenta y se extiende a las áreas neocorticales adyacentes y al hipocampo. Finalmente, en la tercera etapa (Etapa C de Braak), se encuentran depósitos en todas las áreas de la corteza, incluidas las áreas primarias densamente mielinizadas del neocórtex ⁴¹.

La formación de placas amiloides demostraron que la formación de una sola placa representa un proceso dependiente de un molde y de la presencia de células con capacidad endocítica o fagocítica. Los péptidos A β extracelulares solubles se internalizan por medio de estas células y quedan dentro en vesículas intracelulares, como los cuerpos multivesiculares (CMV). Los péptidos A β pueden agregarse dentro de los CMV y formar fibrillas que crecen y penetran la membrana vesicular, lo que finalmente causa la muerte celular y libera A β al espacio extracelular ⁴¹.

El A β existe en múltiples formas, como monómero soluble, oligómero soluble, protofibrillas, fibrillas y placas amiloides insolubles. La proteólisis de APP en monómeros solubles de A β resulta en péptidos de 39-43 aminoácidos residuos de longitud, siendo A $\beta 40$ y A $\beta 42$ los más comunes. El A $\beta 42$ es más propenso a agregarse y es más tóxico. Los monómeros solubles de A β en espiral aleatoria pueden plegarse incorrectamente en láminas beta y auto asociarse en dímeros, trímeros y oligómeros solubles, dando lugar eventualmente a fibrillas y placas insolubles. Los oligómeros solubles de A β parecen ser neurotóxicos, induciendo disfunción sináptica ⁴¹.

El A β puede ser un regulador positivo de la transmisión sináptica. La liberación de A β al espacio extracelular forma parte de un ciclo de retroalimentación que controla la excitabilidad neuronal; pequeños aumentos de la concentración de A β dentro de un rango fisiológico adecuado facilitan la función presináptica. Niveles intermedios de A β (incluido el A $\beta 42$) pueden aumentar la actividad presináptica, mientras que niveles anormales son los causantes de problemas. Se ha observado que niveles sumamente bajos de A β reducen la

eficiencia presináptica y niveles anormalmente altos deprimen la transmisión postsináptica y provocan la pérdida de espinas dendríticas ⁴¹.

La densa acumulación de microglía dentro y alrededor de los depósitos de A β sugiere que los depósitos agregados de A β son estímulos potentes para las respuestas inflamatorias. Se plantea la hipótesis de que la deposición de amiloide es el evento primario en la patogénesis del Alzheimer. Cuando la microglía se ve sobrecargada, cambia al modo inflamatorio produciendo citocinas lo que inicia la toxicidad neuronal y la neurodegeneración ⁴¹.

Los oligodendrocitos son cruciales para la neurotransmisión. Producen una vaina de mielina que envuelve los axones y acelera la transmisión neuronal. Estudios han revelado anomalías de la mielina en la sustancia blanca de la enfermedad de Alzheimer y desmielinización focal de los axones cerca de los depósitos de A β en la sustancia gris. Además A β puede ingresar a las mitocondrias e inducir aún más radicales libres, disminuir la actividad de la citocromo oxidasa, disminuir la producción de ATP, disminuir el tráfico mitocondrial anterógrado, aumentar la fragmentación mitocondrial, aumentar la hiperfosforilación de tau y finalmente inducir disfunción sináptica ⁴¹.

2.3.2. Hipótesis anticolinérgica

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor producido por las neuronas colinérgicas que se obtiene a partir de la síntesis de colina y acetil coenzima A (acetil-CoA), este neurotransmisor actúa sobre dos tipos de receptores, los receptores muscarínicos y nicotínicos, finalmente la acetilcolina es degradada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE). La mayoría de las regiones cerebrales inervadas por neuronas colinérgicas desempeñan un papel en el aprendizaje, memoria, respuesta al estrés y las funciones cognitivas, la degeneración de estas neuronas se considera un factor principal en el desarrollo de la demencia, incluida la EA ⁴⁵.

Una vez sintetizada la ACh es transportada por el transportador vesicular de acetilcolina (VAChT) y se almacena en las vesículas sinápticas. Tras la despolarización de la neurona presináptica la ACh se libera en la hendidura sináptica donde se une a uno de sus dos receptores postsinápticos. El exceso de ACh en la hendidura sináptica se degrada por la actividad de la AChE en colina y acetato. La colina se recicla y es recapturada por las

neuronas presinápticas a través de transportadores de colina formando parte de la reserva de colina que será utilizada nuevamente para la síntesis de Ach por las neuronas colinérgicas o también puede ser fosforilada de nuevo a fosfatidilcolina ⁴⁵.

La hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer fue propuesta por Perry et al. en 1999, la cual vincula la desregulación de la neurotransmisión colinérgica del prosencéfalo basal, la alteración en los niveles de marcadores colinérgicos, con el declive de las funciones cognitivas relacionadas con la edad y con la EA. El sistema colinérgico juega un papel fundamental en la etiología de la EA. La degeneración de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert ubicado en el prosencéfalo basal, se proyectan al neocórtex, hipocampo y amígdala, contribuyendo a los déficits de memoria en pacientes con EA. Se ha demostrado que los niveles de la enzima que cataliza la síntesis de acetilcolina llamada colina acetiltransferasa (ChAT), se reducen en las etapas tardías de la EA, además, se ha demostrado que los inhibidores de la actividad de AChE mejoran las funciones cognitivas de estos pacientes, aunque hasta ahora se ha demostrado que la eficacia de estos inhibidores como fármacos es limitada ⁴⁵.

El hipocampo tiene la función de transformar la memoria reciente a largo plazo, también tiene gran importancia con la orientación y la memoria espacial, la amígdala se encarga del procesamiento emocional, por último, el neocórtex es el responsable del pensamiento consciente, lenguaje, percepción sensorial y razonamiento. La pérdida de estas neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal se ha relacionado con una disminución de la actividad de ChAT y por ende una disminución de la liberación de Ach en regiones cerebrales específicas como el hipocampo y las áreas corticales y con disfunciones cognitivas relacionadas con la EA ⁴⁶.

El deterioro de la función colinérgica especialmente en estas áreas del cerebro es de gran importancia en la EA no obstante también se ha demostrado reducción de los receptores nicotínicos y muscarínicos, localizados en los terminales colinérgicos postsinápticos lo cual también es significativo para la EA. Existen 5 tipos de receptores muscarínicos (M1–M5), que inducen la señalización a través de diferentes tipos de proteínas G y de los receptores nicotínicos se han identificado doce subtipos diferentes de subunidades ($\alpha 2$ – $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$ y $\beta 2$ – $\beta 10$) en el cerebro que podrían ensamblarse. A pesar de esta gran cantidad de receptores

nicotínicos de acetilcolina, se ha informado que los $\alpha 4\beta 2$ y los $\alpha 7$ son los más comunes en el cerebro y se ha demostrado una reducción en la densidad de $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos en el cerebro de pacientes con EA al igual que una reducción en la expresión de los receptores muscarínicos M1-M4 en la corteza y el hipocampo de pacientes con EA ⁴⁵.

Desde una perspectiva fisiológica, la activación de $\alpha 7$ en la microglía desempeña un papel en la activación de las vías antiinflamatorias y reguladores del estrés oxidativo, lo cual también se ha planteado como una posible hipótesis de la EA. Esto sugiere entonces la importancia de dirigirse a $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos, para el tratamiento de esta patología, considerándolos posibles dianas terapéuticas en donde la neuroinflamación y el estrés oxidativo son mecanismos patológicos identificados en esta enfermedad ⁴⁵.

Se ha demostrado que la interacción de los receptores nicotínicos con A β modula los mecanismos de señalización relacionados con la neuroprotección, plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria. Lo que fortalece tanto la hipótesis de la cascada A β como la colinérgica. La investigación sugiere que el A β interfiere directamente con la liberación de Ach, además, puede unirse y perturbar los receptores nicotínicos de acetilcolina, así como interferir con el reciclaje de vesículas sinápticas, reduciendo aún más la liberación de Ach ⁴⁵.

Aunque la señalización colinérgica se ha vinculado al declive cognitivo observado en pacientes con EA y por ende se plantea como una de sus posibles causas, el mecanismo por el cual este sistema colinérgico se deteriora no se entiende muy bien. No obstante, dada la importancia de la ACh, se han explorado diversas estrategias terapéuticas para aumentar sus niveles o mejorar la neurotransmisión colinérgica en la EA, siendo el enfoque más común es el uso de inhibidores de la colinesterasa, que previenen la descomposición de la Ach, aumentando su disponibilidad en la sinapsis. Dichos medicamentos proporcionan alivio sintomático al mejorar temporalmente la función cognitiva y ralentizar la progresión de la enfermedad ⁴⁵.

2.3.3. Avances terapéuticos y diagnósticos de la EA

Las alteraciones genéticas en la demencia aún constituyen un reto en la sociedad moderna, fundamentalmente en la Enfermedad de Alzheimer, muy relacionadas con la expresión del precursor de la proteína amiloide β , la presenilina 1 y presenilina 2, así como el genotipo APOE, en torno a lo cual se han desarrollado líneas de investigaciones modernas

y prometedoras, como la inmunoterapia activa, vacunas génicas y liposomales, entre otras o la pasiva como los anticuerpos monoclonales como por ejemplo aducanumab, crenezumab y la inmunoglobulina intravenosa como posibles terapias. Se cuenta además con novedosas técnicas de neuroimágenes funcionales y estructurales como la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa, resonancia magnética nuclear, ultrasonografía transcraneal, doppler transcraneal, estudios de reserva hemodinámica cerebral y el uso de modernas técnicas de tinción basadas en inmunohistoquímica, todo lo cual ha permitido el diagnóstico preciso y cada vez más precoz ⁴².

2.4. Donepezilo y aducanumab

El donepezilo es un fármaco perteneciente al grupo de inhibidores de la colinesterasa, el cual está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer desde una fase leve a moderadamente grave mientras que el aducanumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-amiloide-beta aprobado para el tratamiento de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer ^{13,47}.

2.4.1. Historia del donepezilo

En 1983 se desarrolló por primera vez el donepezilo en Japón por medio de los laboratorios Eisai's Tsukuba Research con el objetivo de superar las limitaciones de los inhibidores de la colinesterasa de primera generación. Su desarrollo se dio como resultado de la hipótesis anticolinérgica, ya que los investigadores creían que la deficiencia de inervación colinérgica en el prosencéfalo basal estaba relacionada en gran medida con la pérdida inusual de memoria y de la función cognitiva en pacientes con EA ⁴⁸.

El donepezilo se obtuvo como resultado de la síntesis de varios derivados de indanona. Se lanzó al mercado en 1997 en Atlanta, EE. UU. El donepezilo posee una inhibición altamente selectiva de la acetilcolinesterasa sobre la butirilcolinesterasa previniendo la degradación de la acetilcolina en las sinapsis del sistema nervioso central y periférico. Cuando salió al mercado se indicaba para la EA leve a moderada, posteriormente se aprobó su indicación para la EA grave en 2006. Dicho fármaco puede ser utilizado en monoterapia o en terapia combinada más comúnmente con la memantina, aunque el beneficio del uso de la terapia combinada no ha sido establecido. La terapia combinada se recomienda principalmente en pacientes que no tengan una progresión avanzada de la enfermedad ^{48,49,50}.

El donepezilo mejora significativamente la sintomatología de los pacientes con EA en sus diversas etapas, igualmente se ha demostrado que ralentiza con éxito el desarrollo de la enfermedad especialmente cuando este es administrado en sus primeras etapas. En la actualidad se cree que el donepezilo puede tener un potencial terapéutico positivo en el tratamiento de diferentes afecciones, incluyendo diversos trastornos neurodegenerativos como otros tipos de demencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos y del estado de ánimo e incluso enfermedades infecciosas, no obstante, hasta el momento su única indicación aprobada sigue siendo el tratamiento de la EA ⁴⁹.

Las dosis frecuentemente utilizadas de donepezilo son de 5 mg/día o de 10 mg/día, en donde ambas han demostrado ser eficaces estabilizando y retardando el deterioro cognitivo, a pesar de obtener beneficiosos resultados durante ambas dosificaciones no obstante según un estudio realizado la dosificación de 10 mg/día es más probable que ejecute la ganancia máxima ⁴⁷.

2.4.2. Historia del aducanumab

Por años los medicamentos existentes para pacientes con la EA sólo tenían la capacidad de enlentecer la progresión de los síntomas, no obstante, el aducanumab se postuló como el primer fármaco modificador de la enfermedad aprobado por la FDA indicado para el deterioro cognitivo leve, inicialmente estaba destinado para el tratamiento de la EA en pacientes de cualquier etapa, sin embargo, los ensayos clínicos se realizaron únicamente en pacientes con una enfermedad leve por lo que en su aprobación la FDA limitó su uso únicamente a esta población. La empresa biofarmacéutica Neuroimmune fueron los pioneros en la investigación y manufactura del Aducanumab no obstante en 2007 Biogen compró la licencia. La FDA le brindó una aprobación condicional la cual fue otorgada el 7 de junio de 2021 ⁵¹.

Una aprobación condicional significa que su aprobación continua dependerá de las confirmaciones de ensayos adicionales, es decir que a pesar de su aprobación la compañía tiene la obligación de presentar más evidencia sustancial para demostrar su eficacia, mientras estos estudios se llevan a cabo el medicamento se encuentra disponible en el mercado para la población. Biogen tiene establecido como fecha de finalización para estos estudios febrero

de 2030. Si estos ensayos clínicos no logran verificar el beneficio clínico o no se llevan a cabo con la debida diligencia, la FDA puede retirar esta aprobación ^{52,53}.

La aprobación del aducanumab ha representado una gran controversia en la comunidad científica y se exige mayor investigación de este, siendo una de las grandes preocupaciones que su aprobación no se basó en un criterio de beneficio clínico demostrado, sino en un resultado de valoración sustituto, como es la reducción de la placa A β . Otra preocupación es que su administración se ha asociado con anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide (ARIA). La aparición inicial de ARIA asociada con aducanumab se documentó durante la segunda fase del ensayo clínico PRIME, en donde se observó una relación dosis-dependiente, con una mayor prevalencia de ARIA, principalmente entre los portadores del alelo $\epsilon 4$ ^{52,54}.

Se han detectado por medio de resonancia magnética dos tipos de ARIA: ARIA-E (edema) y ARIA-H (hemorragia). La ARIA-E se caracteriza por la presencia de edema vasogénico, una forma de inflamación cerebral resultante de la fuga de líquido de los vasos sanguíneos al tejido cerebral. Sus síntomas pueden incluir cefalea, confusión, mareos, náuseas y, en casos graves, convulsiones o manifestaciones neurológicas focales, según la región cerebral afectada. La ARIA-H, por otro lado, se identifica por la presencia de pequeñas áreas de sangrado dentro del cerebro. Dependiendo de la ubicación y la gravedad, puede ser asintomática o inducir síntomas leves o moderados. No obstante, la mayoría de los incidentes de ARIA presentados en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y se resolvieron sin consecuencias persistentes ⁵⁴.

Además, el Aducanumab representa una gran carga económica para los pacientes y los distintos sistemas de salud. El costo aproximado de este medicamento rondaba cerca de los \$56.000 por año en los Estados Unidos de América, el cual luego se redujo a \$28.200 por año, sin considerar los honorarios del médico y las imágenes de rutina recomendadas por ARIA. Así mismo la administración del fármaco requiere infraestructura y equipo médico especializado. Finalmente, el diagnóstico preciso de las etapas de la EA para el inicio adecuado del Aducanumab sigue siendo un desafío formidable ⁵⁴.

2.4.3. Contraste del donepezilo y aducanumab

El donepezilo y aducanumab representan dos estrategias terapéuticas totalmente distintas por lo que la siguiente tabla compara sus principales características farmacológicas con el objetivo de comprender mejor su papel dentro del manejo actual del Alzheimer.

Tabla 1. Comparación de las distintas características farmacológicas del Donepezilo y Aducanumab.

Donepezilo	Aducanumab
Categoría farmacológica	Categoría farmacológica
Inhibidor de la acetilcolinesterasa.	Anticuerpo monoclonal IgG1 anti-beta amiloide.
Marcas comerciales y vía de administración	Marcas comerciales y vía de administración
Alzepil, Davia, Donecept, Memac, Aricept, Alzit, Eranz (vía oral). Adlaridad (transdérmico). Para este trabajo nos enfocaremos en la VO.	Aduhelm (vía IV).
Diana farmacológica	Diana farmacológica
Enzima acetilcolinesterasa.	Péptido amiloide- β .
Mecanismo de acción	Mecanismo de acción
Inhibe selectiva y reversiblemente la enzima acetilcolinesterasa, que normalmente degrada la acetilcolina, potenciando la transmisión colinérgica y aliviando los síntomas de la demencia por Alzheimer.	Se une al amiloide- β en los aminoácidos 3-7. Los residuos de amiloide- β Phe4, His6, Glu3 y Arg5 son responsables de la mayor parte del contacto entre el amiloide- β y la región Fab de aducanumab. Al unirse a las placas amiloides. Las placas A β son fragmentadas por aducanumab en oligopéptidos más pequeños o aminoácidos solubles. Al eliminar los agregados de A β , aducanumab puede ayudar a reducir la activación de la microglía y la neuroinflamación resultante, que contribuye al daño neuronal en la EA además puede ayudar a preservar la función sináptica y la neuroplasticidad, que son fundamentales para procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria.
Efecto terapéutico	Efecto terapéutico
Tratamiento sintomático que mejora las funciones mentales al aumentar la concentración de acetilcolina.	Tratamiento que promete reducir el β amiloide cerebral de forma dosis y tiempo dependiente, lo que a su vez causa inhibición de la toxicidad β amiloide y aumenta la fagocitosis y la viabilidad celular, lo que sugiere un efecto beneficioso

	de aducanumab en el proteoma de las placas seniles y el tejido circundante cercano.
Efectos adversos	Efectos adversos
Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito y peso, micción frecuente, dificultad para controlar la micción, calambres musculares, dolor, hinchazón o rigidez de las articulaciones, cansancio excesivo, insomnio, cefalea, mareos, nerviosismo, depresión, confusión, cambios en el comportamiento o el estado de ánimo, alucinaciones, sueños anormales, enrojecimiento, descamación y picor de la piel.	Anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide, incluyendo microhemorragias y reacciones de hipersensibilidad.
Limitantes farmacológicas	Limitantes farmacológicas
Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al hidrocloreto de donepezilo o a los derivados de la piperidina. No existen datos suficientes para pacientes con insuficiencia hepática grave. Riesgo de desarrollar úlceras y hemorragias gastrointestinales en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa o que estén recibiendo de forma concomitante AINEs. inhibidores del CYP3A4, tales como itraconazol y eritromicina, e inhibidores del CYP2D6, como fluoxetina, podrían inhibir el metabolismo de donepezilo.	Aún no se ha establecido una relación del todo clara entre la reducción de A β y las mejoras cognitivas. La monitorización de ARIA a través de la RMN cerebral aumentaría el costo y la complejidad de la atención de las personas con EA. Posee un alto costo anual por paciente, aproximado de 56 000 dólares.

Fuente: Elaboración propia basada en la referencia ^{54,55,56,57}.

En contraste el donepezilo está orientado al alivio sintomático mientras el aducanumab fue creado con el objetivo de modificar la enfermedad mediante la reducción del A β , en donde el donepezilo continúa representando una opción terapéutica eficaz como mejoramiento temporal de las funciones cognitivas no obstante el aducanumab promete ser una terapia innovadora.

2.5. Identidad del donepezilo

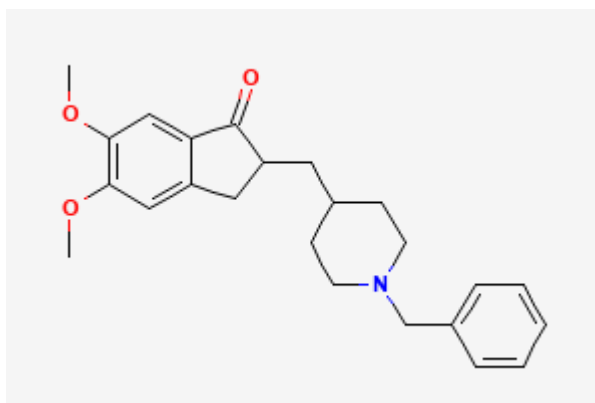
Es importante conocer la identidad del donepezilo para poder lograr los objetivos planteados en la presente investigación ya que orientará el perfil fisicoquímico limitando factores importantes de la farmacocinética y farmacodinámica. Se abordará la conformación

estructural, así como la descripción de las propiedades de los grupos que lo conforman y finalmente información de la diana con la que se espera que actúe.

2.5.1. Conformación estructural

La conformación estructural de un fármaco determina el comportamiento químico de la molécula y sus propiedades fisicoquímicas e influye en las interacciones que esta va a presentar, la forma más directa de obtener esta información es observar la estructura química del compuesto ya que permite identificar sus grupos funcionales, así como su posible comportamiento según la caracterización de dichos grupos o átomos, además facilita el entendimiento de la unión entre el fármaco y su diana.

Figura 1. Estructura química del Donepezilo.



Fuente: imagen tomada de la referencia ⁵⁷.

El Donepezilo posee el nombre 2-[(1-bencilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona según la denominación IUPAC. Como su denominación y la figura 1 lo indican, su estructura química está conformada por una 1-indanona con dos sustituyentes metoxi unidos al anillo aromático de este y una cadena lateral con un anillo de piperidina y un grupo bencilo unido al nitrógeno de la piperidina ⁵⁷.

Por ende, los grupos funcionales que lo componen son dos éteres, una cetona, una amina terciaria, dos anillos aromáticos, un ciclo alcanos y estructuras alifáticas. Su fórmula molecular es $C_{24}H_{29}NO_3$, esto es importante ya que la estructura química de un fármaco va a determinar las propiedades fisicoquímicas de este, así como a su vez también va a determinar

su comportamiento farmacocinético teniendo efecto directo sobre su efecto terapéutico o toxicológico ⁵⁷.

2.5.2. Propiedades de los grupos funcionales que lo conforman

Los éteres tienen momentos dipolares apreciables, no obstante, sus puntos de ebullición son más cercanos a los alcanos que a los alcoholes, lo cual indica que las fuerzas de atracción dipolo-dipolo tienen menor importancia, además son uno de los grupos funcionales menos reactivos, es este bajo grado de reactividad junto con la capacidad para disolver sustancias no polares hace que los éteres se usen con tanta frecuencia ⁵⁸.

El grupo carbonilo hace polares a las cetonas, además tienen puntos de ebullición más altos que los alquenos, porque son más polares y poseen fuerzas de atracción dipolo-dipolo más intensas entre las moléculas y los momentos dipolares son notoriamente mayores que en dicho grupo funcional. El oxígeno carbonílico de las cetonas puede formar puentes de hidrógeno con los protones de los grupos OH. Esto los hace más solubles en agua que los alquenos, pero menos solubles que los alcoholes ⁵⁸.

Las aminas son compuestos orgánicos que contienen un átomo de nitrógeno básico y son bases débiles. Una amina con tres carbonos unido al nitrógeno es una amina terciaria. Las interacciones dipolo-dipolo, en especial los puentes de hidrógeno existen en las aminas. Sin embargo, como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, un enlace N-H es menos polar que un enlace O-H, y por ende el puente de hidrógeno es más débil en las aminas que en los alcoholes ⁵⁸.

Un anillo aromático es un sistema conjugado que se cierra sobre sí mismo y puede tener propiedades muy diferentes de las de los polienos de cadena abierta. Los árenos también se conocen como hidrocarburos aromáticos. Todos los compuestos que contienen un anillo de benceno son aromáticos. Entre sus propiedades físicas destacan que son no polares, insolubles en agua y menos densos que ella ⁵⁸.

Por otro lado, los hidrocarburos alifáticos incluyen tres grupos importantes, los cuales son los: alcanos, alquenos y alquinos. Los alcanos son hidrocarburos en los que todos los enlaces son sencillos, los alquenos contienen al menos un enlace doble carbono-carbono, y los alquinos contienen al menos un enlace triple carbono-carbono ⁵⁸.

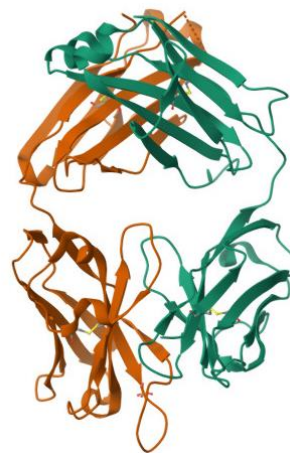
2.5.3. Diana farmacológica del donepezilo

Como se ha mencionado anteriormente el donepezilo actúa inhibiendo la actividad de la enzima AChE, con el objetivo de bloquear la degradación de la Ach debido a que esta enzima es la principal responsable de la terminación de la transmisión del impulso en las sinapsis colinérgicas mediante la hidrólisis de Ach. Los primeros estudios cinéticos indicaron que el sitio activo de la AChE contiene dos subdominios, el subdominio esterático y el subdominio aniónico. El subdominio esterático contiene a la tríada catalítica, la cual posee una disposición planar debido a los residuos de aminoácidos que la conforman los cuales son Ser200, Glu327 e His440. Seguidamente el alto contenido aromático de las paredes y la base de la hendidura del sitio activo junto con sus dimensiones explica por qué los estudios existen una variedad de sitios de unión hidrofóbicos y 'aniónicos' distintos del sitio activo o que se superponen con él ⁵⁹.

2.6. Identidad del aducanumab

El aducanumab es un anticuerpo monoclonal por lo que su comportamiento será distinto al donepezilo, es importante conocer su estructura para entender cómo es que este va a actuar y cómo se va a unir a su diana ya que es un mecanismo distinto a los fármacos de moléculas pequeñas por lo que en la figura 2 se presenta su estructura y seguidamente una descripción conformacional de esta.

Figura 2. Estructura del aducanumab.



Fuente: imagen tomada de la referencia ⁶⁰.

2.6.1. Conformación estructural

El aducanumab es una macromolécula proteica, específicamente es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une al péptido A β en los aminoácidos 3-7. Un anticuerpo monoclonal se define como un complejo glicoproteico idéntico producido y secretado por un específico clon de linfocitos B especializado conocido como células plasmáticas. La capacidad de los anticuerpos de acoplarse a regiones específicas de los antígenos denominadas epítomos con alto grado de afinidad y especificidad, han permitido su amplio uso en diagnóstico y tratamiento de diversas patologías ^{61,62}.

La estructura de los anticuerpos está conformada por cuatro polipéptidos, dos copias idénticas de alto peso molecular conocidas como cadenas pesadas y dos copias de bajo peso molecular conocidas como cadenas ligeras. Ambas cadenas tienen una porción constante y otra variable las cuales se encuentran unidas por enlaces no covalentes de puentes de disulfuro. Las estructuras moleculares difieren entre las diferentes clases de inmunoglobulinas, no obstante, las IgG tienen la típica forma de “Y” ⁶².

Su estructura funcional se divide en dos regiones principales las cuales son el dominio amino terminal de unión antigénica el cual está en la parte superior de los brazos y el dominio carboxi terminal de acción efectora que reside en la parte inferior. El dominio amino terminal es denominado “fraction for antigen binding” o Fab por sus siglas en inglés y está conformado por una cadena pesada y una ligera, este es el responsable de la unión específica al epítomo. Si el anticuerpo posee solo un sitio de unión al antígeno se denomina monovalente y si posee dos se denomina bivalente ⁶².

El dominio carboxi terminal está formado por las dos cadenas pesadas en la base del anticuerpo y se conoce como “fraction cryztallizable” o fc por sus siglas en inglés. Este provee al anticuerpo propiedades efectoras como la activación de linfocitos especializados, complemento y fagocitosis. Fab posee regiones hipervariables compartidas entre las cadenas ligeras y pesadas, de cortos bucles de 5 a 10 aminoácidos que constituyen las regiones determinantes complementarias o CDR por sus siglas en inglés (Complementary Determining Regions). Se tiene 3 HCDR (en cada cadena pesada) y 3 LCDR (en cada cadena ligera); formando un total de 6 pares de CDRs ⁶².

La unión entre Fc y Fab es conocida como “hinge” (bisagra), la cual es una zona muy rica en prolina, treonina y serina. Esta región proporciona flexibilidad, permitiéndole al anticuerpo movimientos laterales y de rotación, logrando interactuar con una variedad de conformaciones estructurales de los antígenos ⁶².

2.6.6. Factores de estabilidad química y física

La degradación de proteínas puede resultar de diversos mecanismos de inestabilidad, que pueden dividirse en inestabilidades químicas y físicas siendo la oxidación, incluida la formación de enlaces disulfuro una de las más frecuentes. Puede ocurrir en presencia de oxidantes como peróxidos, luz o metales o en su ausencia de estos lo que se denomina auto oxidación. Otro proceso importante de degradación química de las proteínas es la desaminación, la cual afecta principalmente a los residuos de asparagina y, en menor medida, a los de glutamina. Se trata de una reacción ácido-base, facilitada por la presencia de residuos específicos cercanos que pueden actuar como donantes de protones lo que resulta en la formación de un intermediario imida cíclico que puede causar una distorsión en la estructura polipeptídica ⁶³.

La fragmentación en mAb puede ocurrir en enlaces disulfuro o péptidos, la ruptura del enlace disulfuro da lugar a fragmentos de cadena completa mientras que la escisión del enlace peptídico da lugar a especies de bajo peso molecular de diferente naturaleza y tamaño, debido a su flexibilidad y accesibilidad, la región de la bisagra es especialmente susceptible a la escisión ⁶³.

La forma de inestabilidad física a la que son más susceptibles estos anticuerpos son la desnaturalización que consiste en la pérdida de la estructura de orden superior debido a la exposición a condiciones ambientales extremas, principalmente temperatura o pH y la agregación la cual es la principal inestabilidad física y consiste en el ensamblaje de proteínas nativas en especies de alto peso molecular (multímeros). Además, las proteínas son muy sensibles a la luz, lo que induce foto degradación, principalmente mediante fotooxidación y formación de radicales oxigenados, pero también fragmentación y reticulación ⁶³.

2.6.7. Diana farmacológica del aducanumab

Aducanumab se une al péptido beta-amiloide. La estructura cristalina del fragmento Fab de aducanumab se une al epítipo lineal formado por los aminoácidos 3 a 7 del A β que se encuentra en el extremo N-terminal en una conformación extendida. El epítipo se encuentra ubicado en una cavidad poco profunda de la superficie del anticuerpo ⁶⁴.

2.7. Propiedades relevantes para el perfil fisicoquímico de un fármaco

Un perfil fisicoquímico consiste en el análisis de las distintas propiedades físicas y químicas que comprenden a una molécula, con el objetivo de predecir su comportamiento. Dichas propiedades desempeñan un papel fundamental en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos determinando su actividad biológica y comportamiento ⁶⁵.

2.7.1. Utilidad del perfil fisicoquímico

Las propiedades fisicoquímicas de los compuestos se han utilizado durante más de un siglo para predecir o estimar los procesos farmacocinéticos de los medicamentos, incluida su toxicidad. Así mismo estas propiedades son un factor limitante de la farmacodinamia ya que determinan la afinidad que tendrá el compuesto con su diana, lo cual se traduce en la eficacia que este tendrá. Dicho de otra manera, su análisis permite entender el comportamiento de los medicamentos que se encuentran en el mercado como la optimización y/o el diseño de sustancias químicas que pueden unirse a su diana con mayor afinidad al identificar las propiedades químicas requeridas para la acción óptima en el receptor y con un mayor efecto terapéutico y seguridad al mejorar su comportamiento farmacocinético ^{65,66,67}.

2.7.2. Propiedades que se analizan

Las principales propiedades analizadas en un perfil fisicoquímico con mayor frecuencia se presentarán en la tabla 1 junto con una breve descripción de lo que determinan con la finalidad de facilitar el entendimiento de los resultados obtenidos que se presentarán en el capítulo 4 de la presente investigación.

Tabla 2. Principales propiedades fisicoquímicas analizadas para el perfil de un fármaco.

Propiedad	Descripción
Coeficiente de partición (Log P)	Sistema estándar de solvente elegido para medir la lipofilidad de una molécula.

	<p>El coeficiente de partición se expresa en una escala logarítmica de 10 :</p> $\text{Log } P = \text{Log }_{10} \left(\frac{[\text{drug}]_{n\text{-octanol}}}{[\text{drug}]_{\text{water}}} \right)$ <p>Este factor determina cómo se desplazan los medicamentos a través de las membranas lipídicas de las células.</p>
Solubilidad acuosa	Es la cantidad determinada de soluto que se disuelve en agua. Es un factor importante que impulsa la absorción de fármacos.
Peso Molecular (MW)	Representa un sustituto del tamaño molecular, es la suma de las masas atómicas de una molécula de un compuesto específico.
Constante de ionización (pKa)	El pKa es el pH al cual el compuesto en solución está ionizado al 50 %.
Área superficial polar total (PSA)	<p>Es un parámetro que cuantifica el número total de grupos polares contenidos en la molécula.</p> <p>Se ha sugerido que para los fármacos del SNC, el PSA debe ser inferior a 90 Å, mientras que puede ser algo más alto para los fármacos orales de restricción sistémica.</p>
Donadores de hidrógeno (HBD)	<p>Cualquier heteroátomo que carezca de una carga positiva formal se denomina donante de enlaces de hidrógeno.</p> <p>El HBD es el número de átomos donantes de enlaces de hidrógeno.</p>
Aceptores de hidrógeno (HBA)	<p>Cualquier heteroátomo con al menos un hidrógeno unido se denomina aceptor de enlaces de hidrógeno.</p> <p>El HBA es el número de átomos aceptores de enlaces de hidrógeno.</p>
Número de enlaces rotables	Número total de enlaces que pueden girar libremente sobre sí mismos.
Recuento de anillos aromáticos (nAr)	Número de anillos aromáticos presentes en la molécula.

Fuente: Elaboración propia basado en la referencia ^{68,69,70}.

Estos parámetros se asocian directamente a su comportamiento farmacocinético ya que influyen directamente en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por ejemplo, el peso molecular, lipofilia, solubilidad y polaridad se asocian con la capacidad de atravesar membranas celulares, incluida las de la BHE debido a que indica si el compuesto posee propiedades favorables para difundir la bicapa fosfolipídica relacionándose así con la

absorción y eliminación a su vez también determina los compartimentos a los cuales el fármaco será más afín relacionándose con la distribución. La solubilidad acuosa además determina la liberación del principio activo proceso fundamental para la absorción. De igual forma el número de enlaces rotables y anillos aromáticos se relacionan con la estabilidad de interacción con su diana ya que la molécula debe ser lo suficientemente flexible que favorezca la interacción con el sitio activo de la diana, pero con una rigidez que la mantenga estática el tiempo suficiente para realizar su efecto.

Estas características en conjunto se interpretan en base a lo establecido en las reglas de Lipinski u otros criterios como el filtro de Veber. Estos filtros son reglas preestablecidas que limitan las propiedades fisicoquímicas dentro de rangos aceptables con el objetivo de identificar moléculas candidatas con menor riesgo de presentar problemas de permeabilidad utilizándose como un medio para asegurar que los compuestos seleccionados poseen propiedades adecuadas de biodisponibilidad para avanzar en el proceso de descubrimiento ⁷⁰.

2.8. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética es una rama de la farmacología la cual se encarga del estudio del tránsito que siguen los fármacos dentro del organismo y las modificaciones que sufren dentro de él. Explica cómo el fármaco es liberado, absorbido, distribuido, metabolizado y excretado. También se menciona que la farmacocinética corresponde al estudio de lo que el organismo le hace al fármaco. Otra definición aceptada es que estudia el paso de los fármacos a través del organismo en función del tiempo y la dosis ⁶⁷.

2.8.2. Procesos que analiza la farmacocinética

El acrónimo ADME hace referencia a los principios básicos de la farmacocinética, como se mencionó anteriormente esta rama de la farmacología estudia los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos de aquí se deriva dicho acrónimo. La liberación también es un proceso importante sin embargo pocos autores lo consideran como parte de la ruta que siguen los fármacos no obstante es un factor limitante para la absorción por lo que muchos los consideran parte de este proceso y no como un proceso independiente ⁶⁷.

Tabla 3. Definición de los distintos principios farmacocinéticos.

Principios farmacocinéticos	Definición
Absorción	Acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica.
Distribución	Movimiento del fármaco desde la sangre hacia distintos lugares del organismo
Metabolismo	Biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos.
Excreción	Eliminación del fármaco o los metabolitos del organismo por diversas vías.

Fuente: Elaboración propia basado en la referencia ⁶⁷.

2.8.3. Absorción

Un medicamento está compuesto por su principio activo y excipientes siendo el principio activo el responsable de la actividad farmacológica. La absorción es el proceso por el cual el fármaco accede a la circulación sanguínea. La concentración máxima (C_{máx}) es la concentración máxima alcanzada en plasma después de la administración de una dosis. El tiempo determinado hasta alcanzar la concentración máxima es lo que se le denomina tiempo máximo (T_{máx}). Para que sea posible la absorción se debe dar primeramente la liberación del fármaco. La liberación es el proceso en donde el medicamento entra al organismo y libera su principio activo ^{67,71}.

El proceso de liberación está compuesto por tres etapas principales, las cuales son la disgregación que consiste en la fragmentación del medicamento en trozos más pequeños, seguido de la disolución en donde los fragmentos pequeños se disuelven en el medio y es la etapa más importante de la liberación y finalmente la difusión que es el mecanismo por el cual el fármaco atraviesa del sitio de administración al torrente sanguíneo ⁷².

Para que un fármaco llegue a su sitio de acción requiere pasar primero al sistema circulatorio. Este movimiento del fármaco depende primariamente del paso de la sustancia a través de las membranas de las células del tejido involucrado. Pese a que las barreras físicas para el movimiento del fármaco pueden ser de una sola capa de células como el epitelio intestinal o de varias capas de células asociadas a proteínas extracelulares como la piel, la membrana plasmática es la barrera básica. La membrana plasmática es una bicapa fosfolipídica anfipática con sus cabezas hidrófilas orientadas hacia el exterior y sus cadenas

de hidrocarburos orientadas hacia el interior de la bicapa para formar una fase hidrofóbica continúa ^{67,71}.

Existen diversos tipos de transporte a través de la membrana, siendo el más común la difusión pasiva no obstante los mecanismos mediados por transportadores también desempeñan funciones importantes. En la difusión pasiva las moléculas del fármaco penetran por difusión a lo largo de un gradiente de concentración gracias a la solubilidad en la bicapa lipídica. Con respecto a los mecanismos mediados por transportadores las proteínas en la membrana plasmática regulan los movimientos a través de la membrana de muchos solutos fisiológicos, estas proteínas también median los movimientos de los fármacos de un lado a otro de la membrana ⁶⁷.

Con respecto a este último tipo de transporte destacan la difusión facilitada la cual es un proceso de transporte mediado por transportadores en el que la fuerza impulsora es simplemente el gradiente electroquímico del soluto transportado, por tanto, estos transportadores pueden facilitar el movimiento del soluto y el transporte activo que se caracteriza porque requiere de energía y va en contra del gradiente de concentración, no obstante este es menos frecuente para el paso de medicamentos a través de las membranas. Otro concepto importante para la absorción es la biodisponibilidad la describe la magnitud fraccionaria de una dosis administrada de fármaco que alcanza el plasma y la velocidad con la que lo hace ⁶⁷.

La absorción puede estar limitada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco y las características de la forma de dosificación como el ataque metabólico en el intestino y por el transporte a través del epitelio intestinal y hacia la circulación portal en caso de una administración vía oral. Este último es lo que se conoce como efecto de primer paso en donde el fármaco absorbido continúa su movimiento y pasa a través del hígado, donde puede metabolizarse y excretarse por la bilis antes de que ingrese a la circulación sistémica, en consecuencia, menos de la totalidad de la dosis administrada puede alcanzar la circulación sistémica y distribuirse a los sitios de acción del fármaco. Si la capacidad metabólica o excretora del hígado y el intestino para el fármaco es grande, la biodisponibilidad se reducirá sustancialmente ⁶⁷.

2.8.4. Distribución

Por distribución se entiende como el fármaco pasa del plasma a otros compartimentos del organismo, tras la absorción de un fármaco y su paso al torrente sanguíneo, este circula rápidamente por todo el organismo. El tiempo promedio de la circulación de la sangre es de 1 minuto, a medida que la sangre recircula, el fármaco pasa desde el torrente sanguíneo a los tejidos del cuerpo. El gasto cardiaco, el flujo sanguíneo regional, la permeabilidad capilar y el volumen del tejido son factores que afectan el grado de distribución y la cantidad de fármaco que se distribuye en los tejidos ⁷¹.

Una porción del fármaco que fue absorbido es distribuida al sitio de acción deseado no obstante su capacidad es limitada por lo que otra parte es distribuida a otros lugares que funcionan como depósito del fármaco como es el caso del tejido adiposo en fármacos con una alta lipofilia o a otros sitios de acción no deseados lo que nos explica algunos de sus efectos secundarios, mientras que otra porción va siendo eliminada. Mientras este proceso ocurre otra proporción de fármaco queda circulante en el torrente sanguíneo, unido a proteínas plasmáticas. Muchos fármacos circulan en el torrente sanguíneo unidos a proteínas plasmáticas, siendo la albúmina la principal proteína de transporte de fármacos y es un importante portador de fármacos ácidos mientras que la glucoproteína ácida $\alpha 1$ se une a los fármacos básicos ⁶⁷.

La fracción del fármaco total que está unida a proteínas en el plasma es determinada por la concentración del fármaco, la afinidad de los sitios de unión para el fármaco, la concentración de sitios de unión disponibles y la afinidad del fármaco a la proteína transportadora. La unión de un fármaco a proteínas plasmáticas limita su concentración en los tejidos y en su sitio de acción porque solamente el fármaco no unido está en equilibrio a través de las membranas. Una gran fracción del fármaco en el cuerpo puede estar unida de esta manera y servir como un depósito que prolonga su acción en ese mismo tejido, o en un sitio distante alcanzado por el fármaco a través de la circulación ⁶⁷.

El volumen de distribución (Vd) es una medida del volumen de líquido disponible hipotético necesario para contener toda la cantidad del fármaco, en el caso de que éste estuviese homogéneamente distribuido y en la misma concentración que en el torrente sanguíneo. Es decir, es una medida teórica no un volumen anatómico real. El cual se calcula

a partir de la concentración de fármaco en la sangre una vez alcanzado el equilibrio de distribución. En la realidad como se mencionó anteriormente el fármaco se distribuye a distintos tejidos y en concentración diferentes, no obstante, una vez alcanzado el equilibrio los cambios temporales de concentración en los distintos tejidos son proporcionales a los cambios observados en la concentración plasmática ^{67,72}.

El Vd se expresa en L, aunque este se puede relacionar con el peso corporal del paciente y se expresa en L/Kg. El Vd relaciona las cantidades de fármaco en el organismo con las concentraciones plasmáticas (Cp). En conclusión, este valor permite analizar la tendencia de fármaco a distribuirse a tejidos, sin embargo, esta relación también puede utilizarse para estimar la dosis inicial del fármaco o dosis de carga ⁷².

2.8.5. Metabolismo

El metabolismo consiste en una serie de reacciones que produce el organismo en el fármaco administrado por medio de las enzimas, este proceso puede ser necesario como en el caso de los profármacos los cuales son moléculas inactivas hasta que sufren una transformación y su metabolito es el que causara el efecto terapéutico o aquellas reacciones que generan metabolitos inactivos más polares que se excretan fácilmente del cuerpo. No obstante, también pueden ser un inconveniente ya que se pueden generar metabolitos con propiedades tóxicas ⁶⁷.

El hígado es el principal órgano metabolizador, su mecanismo principal para la metabolización de los fármacos es a través de un grupo específico de enzimas llamado citocromo P-450 e involucra reacciones de fase 1, las cuales incluyen oxidación, reducción o reacciones hidrolíticas y las reacciones de fase 2, que son conjugaciones del producto de la fase 1 con una segunda molécula y algunas otras reacciones. Otros órganos con capacidad significativa para metabolizar fármacos incluyen el tracto gastrointestinal, los riñones y los pulmones ^{67,71}.

2.8.6. Excreción

Los fármacos se eliminan del cuerpo sin cambios o como metabolitos. El riñón es el órgano más importante para excretar los fármacos y sus metabolitos, aunque existen diversas vías de eliminación, como la vía pulmonar, entre otras. La excreción de los fármacos y los metabolitos en la orina involucra tres procesos distintos: filtración glomerular, secreción

tubular activa y reabsorción tubular pasiva. Con respecto a la eliminación es muy importante el concepto de tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) el cual es el tiempo que lleva reducir la concentración plasmática del fármaco al 50% ⁶⁷.

El aclaramiento o depuración es el concepto más importante para considerar cuando se diseña un régimen racional para la administración de medicamentos a largo plazo, se desea mantener concentraciones de un fármaco en modo estable dentro de una ventana terapéutica o rango asociado con la eficacia terapéutica y un mínimo de toxicidad para un agente dado ⁶⁷.

2.9. Propiedades farmacodinámicas

La farmacodinamia nos explica los efectos del fármaco en nuestro organismo, se define como el estudio de los efectos bioquímicos, celulares y fisiológicos de los fármacos y su mecanismo de acción. Estos efectos son el resultado de la interacción del fármaco con los componentes macromoleculares del organismo. Algunos conceptos importantes relacionados con la farmacodinamia son los siguientes ^{67,71}:

- **Medicamento:** producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico.

- **Principio activo o fármaco:** toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseen un efecto farmacológico específico.

- **Blanco o diana terapéutica:** se refiere a la macromolécula celular o el complejo macromolecular con el cual el fármaco interactúa para obtener una respuesta celular o sistémica.

- **Mecanismo de acción:** fenómeno biológico complejo que describe cómo un compuesto bioactivo produce un efecto farmacológico.

- **Afinidad:** fuerza de la interacción reversible entre un fármaco y su receptor medida por la constante de disociación.

- **Agonista:** fármaco que se une a los receptores fisiológicos e imita los efectos reguladores de los compuestos de señalización endógenos.

- **Antagonista:** fármaco que bloquea o reduce la acción de un agonista o la sustancia endógena.

- Eficacia: capacidad de un fármaco para activar un receptor y generar una respuesta celular.

- Efecto máximo: es la mayor respuesta que se puede lograr con un fármaco.

- Ventana terapéutica: rango de concentraciones de un fármaco en estado estable que proporciona eficacia terapéutica con una toxicidad mínima.

2.9.1. Análisis de la farmacodinamia

En general, la farmacodinamia explica cómo el medicamento ejerce su efecto y este se da por el resultado de la interacción fármaco-receptor lo que se denomina complejo ligando-receptor y este se caracteriza por la unión del fármaco al receptor y la generación de una respuesta en un sistema biológico, lo cual se conoce como eficacia. La formación reversible del complejo ligando-receptor, se rige por la propiedad química de la afinidad, propiedad importante de análisis en esta rama de la farmacología. Además, también estudia la relación dosis-respuesta, eventos adversos y toxicidad ⁶⁷.

En la actualidad existen diversos métodos para evaluar y analizar la farmacodinamia de un compuesto, los cuales son estudios *in silico* y ensayos biológicos. Las simulaciones *in silico* son métodos computacionales que estudian la estructura, propiedades y las actividades de las moléculas mediante simulaciones por computadora y algoritmos matemáticos. Los ensayos biológicos son técnicas mediante las cuales se puede medir una propiedad de una sustancia por la respuesta que produce en un sistema biológico y se clasifican en dos grandes grupos (ensayos *in vivo* e *in vitro*), son importantes como señalizadores de seguridad, ya que pueden medir la potencia e ilustrar la eficacia como una medida directa de actividad biológica ^{74,75}.

Los estudios *in vivo* involucran organismos vivos como animales o plantas mientras que los estudios *in vitro* se refieren a trabajos realizados con células, tejidos u otros componentes biológicos del organismo vivo de interés. En el presente trabajo se realiza un análisis sobre estudios de la efectividad *in vitro* reportada de los medicamentos de interés y una demostración *in silico* de las interacciones de estos con sus dianas por lo que se profundiza un poco más sobre estos dos tipos de ensayos ⁷⁵.

2.9.2. Ensayos *in vitro*

Una de las principales aplicaciones del bioanálisis consiste en aportar información que permita predecir el efecto de un fármaco en situaciones clínicas. Se puede llevar a cabo el análisis en diferentes sistemas experimentales por lo que la elección de las pruebas de laboratorio, modelos *in vitro* e *in vivo*, que permitan establecer esta conexión predictiva es uno de los aspectos más importantes de la farmacología cuantitativa. En conclusión, el bioanálisis consiste en medir la potencia de un fármaco a partir de la intensidad del efecto biológico que éste produce. El preparado objeto de estudio normalmente se compara con un patrón estándar, para realizar las comparaciones conviene utilizar curvas dosis respuesta, que permiten utilizar las mediciones de las concentraciones del producto y del patrón para comparar las potencias ⁷⁶.

Algunos beneficios de los ensayos *in vitro* es que representan menor gasto de producto, rapidez de resultados y sencillez en la selección de pruebas, alivia los problemas bioéticos del trabajo con animales, además debido a que se emplea material biológico de muestras procedentes de tejidos humanos se evita trasponer los resultados obtenidos en animales de laboratorio a la especie humana. De la innumerable cantidad y calidad de posibles metodologías para realizar bioanálisis se destacan los cultivos celulares, en sus diversas variantes (cultivos de un solo tipo de células o cocultivos de varios tipos de células), sin embargo, son más informativos los que emplean cultivos tisulares, ya que en ellos no se desorganiza la estructura del tejido, conservando su arquitectura y funciones ⁷⁶.

Los cultivos celulares consisten en una serie de técnicas de laboratorio de uso común, donde las células se cultivan en condiciones controladas, los cultivos pueden realizarse en dos dimensiones (2D o 3D). Los cultivos 2D implican el crecimiento de células en una superficie plana donde forman una monocapa mientras que los 3D consiste en cultivar células en armazones estructurales los cuales muestran mayor grado de complejidad y de homeostasis estructural, emulando lo que ocurre en tejidos y órganos. Además, se distinguen cinco tipos de cultivo celular de acuerdo con su estructura y uso los cuales son: cultivo de órganos, explantes primarios, cultivo celular primario, cultivo histotípicos y organotípicos ⁷⁷.

Tabla 4. Clasificación de los diversos tipos de cultivos.

Dimensión del cultivo	Tipo de cultivo	Descripción	Dimensión
Según el componente biológico cultivado	Cultivo de órganos	Se coloca el órgano sobre una rejilla situada en la interfaz líquido-gas de un medio del que obtiene los nutrientes y al que puede liberar los desechos	3D
	Explante primario	Utilizan un fragmento de tejido o de órgano en la interfaz sólido-líquido de un soporte de vidrio o de plástico, en el cual las células se adhieren a la superficie y migran y proliferan por la superficie del soporte	3D
	Cultivo celular primario	Cultivo de células que proceden directamente de los tejidos humanos o animales	2D y/o 3D
Según el tipo celular	Cultivos histotípicos	Cultivos de un solo tipo celular que consigue alcanzar una elevada densidad celular	3D
	Cultivos organotípicos	Cultivos que constan de varios tipos celulares que interaccionan entre sí	3D
Según el crecimiento celular	Cultivos en suspensión	Las células se encuentran dispersas en el medio de cultivo	2D
	Cultivos adheridos	Las células crecen adheridas sobre un soporte sólido	2D

Fuente: Elaboración propia basada en la referencia ⁷⁷.

La precisión de la predicción de resultados clínicos está determinada en gran medida por el grado en que estos modelos imitan la parte dada del cuerpo humano, razón por la que

se realizan esfuerzos significativos para crear un entorno lo más cercano posible al organismo humano. La evaluación de la farmacocinética *in vitro*, así como los estudios de interacción fármaco-fármaco, se realizan principalmente utilizando varios ensayos basados en cultivos celulares. Durante años, los cultivos celulares bidimensionales (2D) han jugado un papel importante, no obstante, con la aparición de cultivos celulares tridimensionales (3D) su relevancia se está reduciendo. Esto se debe a que los cultivos 3D muestran patrones de expresión de proteínas y uniones intercelulares, que conducen a mejores resultados de extrapolación *in vitro-in vivo* ya que imitan de cerca las condiciones humanas ⁷⁸.

Las células cultivadas en 2D son inadecuadas para replicar las funciones fisiológicamente relevantes de órganos y tejidos humanos o animales y no lograron reflejar con precisión las situaciones de la vida real tras la administración de fármacos. Los modelos *in vitro* complejos (MIIC) se refieren a modelos *in vitro* que integran un entorno multicelular y una estructura tridimensional mediante matrices derivadas de biopolímeros o tejidos los cuales buscan reconstruir las características específicas de cada órgano o tejido del microambiente extracelular. El uso de MIIC permite una mejor correlación fisiológica de las células cultivadas, imitando así mejor las condiciones *in vivo* ⁷⁹.

Existen diversas medidas relativas de la afinidad y eficacia de los fármacos que se pueden obtener de estos distintos análisis de la farmacodinamia, así como también sobre su potencia. En donde se destaca la K_d , K_I , K_m , EC_{50} e IC_{50} . Los valores de actividad como IC_{50} y EC_{50} son una forma de cuantificar la potencia. El IC_{50} se utiliza normalmente para inhibidores y antagonistas enzimáticos mientras que los valores EC_{50} son para agonistas. Mientras que para afinidad tenemos la K_d , K_I y K_m ^{67,80}.

El investigador puede definir con cualquier curva dosis-efecto la concentración de moléculas para la que se observa el 50 % de la bioactividad, ya sea con respecto a la inhibición de una actividad química, a la activación o a cualquier efecto medible. Nos referimos a esto como concentración efectiva media o EC_{50} . El cual se puede definir como la concentración efectiva al 50 % del efecto total es decir la concentración que produce la mitad del efecto máximo. La definición de EC_{50} surgió de la necesidad de comparar moléculas entre sí por sus efectos sobre un componente biológico. Este parámetro es una medida experimental que cuantifica la potencia funcional del fármaco ⁸⁰.

Otro concepto relacionado es la concentración inhibitoria media o IC50, la cual se define como la concentración a la cual un receptor se encuentra a la mitad de la inhibición máxima por un ligando, dicho de otra forma, es la concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad del receptor. El IC50 y la EC50 son conceptos muy similares, no obstante, se diferencia en que la IC50 se enfoca únicamente en fármacos cuyo mecanismo de acción se basan en la inhibición de la diana o del ligando endógeno. El IC50 depende de tres factores teóricos: la afinidad del receptor por el inhibidor, la concentración del ligando y la afinidad del ligando por el receptor ⁸⁰.

Cuanto mayor sea la afinidad del receptor por el inhibidor menor será el IC50, ya que significa que una concentración más pequeña tiene la capacidad de inhibir la mitad de la actividad del receptor. Por otro lado, cuanto mayor sea la concentración de ligando se necesitará más inhibidor para alcanzar la inhibición máxima media y mayor será el IC50. La constante de disociación (Kd) es una medida de la afinidad de un ligando hacia un receptor. Un valor elevado representa una baja afinidad mientras que un valor más pequeño representa una mayor afinidad. Se necesitará más inhibidor para competir con un ligando fuertemente unido o que posee un valor de Kd bajo que para desplazar a un ligando débilmente unido o que posee un Kd alto ⁸⁰.

Existen un considerable número de fármacos cuyo mecanismo de acción se explica por un efecto de inhibición enzimática, para este tipo de fármacos nos enfocaremos en las siguientes constantes: Km, Ki y Vmáx. La constante de Michaelis (Km) es la concentración del sustrato que satura la mitad de la población enzimática. Cuanto menor es el Km, menor es la concentración necesaria del sustrato. Este parámetro está, por lo tanto, relacionado con la afinidad de la enzima por el sustrato cuanto menor es el Km, mayor es la afinidad. Si el inhibidor es un análogo estructural del sustrato, que ocupa el sitio activo del sustrato en la enzima, nos referimos a un inhibidor competitivo. Por el contrario, cuando el inhibidor actúa en un sitio alostérico de la enzima, volviéndola menos activa, se denomina inhibidor no competitivo, mientras que el incompetitivo se une también a un sitio alostérico solo que del complejo E-S ⁸⁰.

Un inhibidor se une a la enzima sin ser convertido, según una reacción cuya constante de disociación en equilibrio se denomina Ki. Es decir, para un inhibidor competitivo, Ki

corresponde a la concentración del inhibidor a la que se ocupa la mitad de los sitios enzimáticos. Es una medida de la afinidad de un inhibidor por un objeto biológico. En general, cuanto menor es el valor de K_i , menor debe ser la concentración del inhibidor para inhibir la enzima. En resumidas cuentas, la K_i es un tipo de K_d exclusiva para inhibidores. De manera similar a cómo K_m es una medida de la afinidad por el sustrato, K_i es una medida de la afinidad por el inhibidor ⁸⁰.

A menor K_m existe una mayor afinidad con la enzima mientras que a un valor mayor menos afinidad. En caso de un inhibidor competitivo la afinidad de la enzima por su sustrato natural se reduce por lo que K_m aumenta mientras que con un inhibidor no competitiva la actividad de la enzima ($V_{m\acute{a}x.}$) disminuye, mientras que la afinidad por el sustrato (K_m) no ha cambiado. Finalmente, con una inhibición acompetitiva disminuye tanto el V_{max} como el K_m ⁸⁰.

2.9.3. Ensayos *in silico*

Los métodos *in silico* son aplicaciones basadas en el cálculo de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, así como sus efectos en el organismo mediante modelos informáticos. Tiene la capacidad de predecir las propiedades de los fármacos en función de la estructura molecular. De igual forma son capaces de predecir las propiedades farmacocinéticas, lo que reduce la necesidad de realizar estudios *in vivo* exhaustivos. Otros beneficios es que se puede mejorar el uso clínico, reducir los efectos secundarios y se pueden seleccionar y desarrollar mejores tratamientos ya que pueden identificar y predecir el impacto de los fármacos en los sistemas biológicos ⁷⁴.

Los métodos *in silico* incluyen métodos cuantitativos de relación estructura-actividad (QSAR), el cual se fundamenta en la tendencia de las moléculas estructuralmente similares a mostrar una actividad biológica similar. Este método relaciona la estructura química de una molécula con sus propiedades fisicoquímicas y actividad biológica, permitiendo así predecir las propiedades y actividad de nuevas moléculas en función de su estructura química. Se utiliza para predecir la actividad de nuevos análogos de moléculas farmacológicas. Los grupos funcionales, la estructura estereoquímica, el tamaño y forma, la reactividad química, resonancia y efectos inductivos son uno de los factores que se toman en consideración ⁷⁴.

Los métodos de acoplamiento molecular dependen de la interacción entre el fármaco y la diana para proporcionar datos a nivel atómico. Investiga cómo se comportan las moléculas pequeñas dentro del área de unión de una proteína diana. Por otro lado, la simulación de dinámica molecular es una técnica computacional que calcula las fuerzas entre las moléculas y computa su movimiento mediante integración numérica. El acoplamiento describe las interacciones entre el ligando y la proteína lo cual permite predecir la afinidad de unión mientras que la simulación de dinámica molecular moldea movilidad y describe el comportamiento de los átomos a lo largo del tiempo ⁷⁴.

Mediante enfoques de acoplamiento, se puede calcular la capacidad farmacológica de los compuestos, así como su especificación frente a objetivos definidos, las fuerzas impulsoras de estas interacciones en los sistemas biológicos buscan la complementariedad entre la forma y la electrostática de las superficies del área de unión y el ligando. Ambas técnicas se asocian a la interacción de un ligando con su diana no obstante se dice que el acoplamiento molecular es de alto rendimiento mientras que la simulación de dinámica molecular es el método de bajo rendimiento para evaluar las vías de unión de ligandos ⁷⁴.

2.9.4. Modelos computacionales de interacción fármaco-diana

Actualmente existen diversos sistemas computacionales para realizar acoplamiento molecular entre diversas moléculas, simulando cómo interactúa el ligando con su receptor. Existen diversas versiones gratuitas mientras que otras son comerciales y requieren del pago de una licencia para su utilización. Los diferentes softwares se han modificado para realizar acoplamientos más completos. A continuación, en la tabla 5 se mencionan los softwares más frecuentes y se agruparan en acoplamiento de moléculas pequeñas o de macromoléculas.

Tabla 5. Softwares relevantes en simulaciones de acoplamiento molecular de moléculas pequeñas y macromoléculas.

Software	Descripción	Licencia	Enlace web
Moléculas pequeñas			
AutoDock vina	Programa de código abierto para el acoplamiento molecular el cual fue diseñado e	Gratuito.	https://vina.scripps.edu/

	implementado originalmente por el Dr. Oleg Trott.		
LeDock	Está diseñado para un acoplamiento rápido, preciso y flexible de moléculas pequeñas en una proteína.	Gratuito.	http://www.lephar.com/software.htm
Glide	Es un flujo de trabajo de acoplamiento diseñado para pantallas virtuales de alto rendimiento que aprovecha la dinámica hídrica explícita de WaterMap.	Requieren una licencia para su uso.	https://www.schrodinger.com/products/glide
FlexAID	Es un algoritmo de acoplamiento avanzado capaz de manejar tanto moléculas pequeñas como péptidos como ligandos, con proteínas y ácidos nucleicos como objetivos.	Gratuito.	https://nrqlab.github.io/
Macromoléculas			
Rosetta Dock	Identifica conformaciones de baja energía de una interacción proteína-proteína cerca	Gratuito.	http://rosettadock.graylab.jhu.edu/

	de una configuración inicial dada.		
AutoDock CrankPep	Motor de acoplamiento especializado basado en AutoDock, diseñado específicamente para acoplar péptidos. Se ha demostrado que reacopla con éxito péptidos de hasta 20 aminoácidos.	Requieren una licencia para su uso.	https://ccsb.scripps.edu/adcp/

Fuente: Elaboración propia basada en la referencia ^{74,81}.

En la presente investigación se utilizó Autodock Vina para el acoplamiento molecular del donepezilo a la enzima AChE. Autodock Vina es uno de los programas de acoplamiento molecular proteína-ligando más utilizados no obstante los ligandos más grandes y flexibles representan un reto para este servidor. Su objetivo principal consiste en predecir las conformaciones posibles y la afinidad de unión. Por otro lado, Rosetta se utilizó para modelar el acoplamiento molecular entre aducanumab en A β . Rosetta Dock es un programa basado en predicción estructural que explora el espacio conformacional de cuerpo rígido y de cadena lateral de dos proteínas que interactúan para encontrar una estructura compleja de mínima energía libre. El servidor genera las 10 estructuras con mejor puntuación, junto con imágenes y archivos de coordenadas, ordenadas por energía ^{81,82,83}.

Otra diferencia significativa entre ambos softwares consiste en las medidas de afinidad del acoplamiento, Autodock Vina reporta un valor numérico que representa la energía estimada de interacción en Kcal/mol a lo que se le conoce como “scoring function” mientras que Rosetta reporta dos valores los cuales son el “total score” y el “interface scoring” (ISC) los cuales están dados en energías de unión de Rosetta o también denominado REU por sus siglas en inglés (Rosetta Energy Units). La energía total de Rosetta se calcula como una combinación lineal ponderada de múltiples términos de energía, es decir es la suma de contribuciones energéticas basadas en las distintas interacciones de la molécula ^{81,82,84}.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3. Marco metodológico

Este capítulo corresponde al marco metodológico, según Franco (2011) el marco metodológico es el conjunto de acciones destinadas a describir y analizar el fondo del problema planteado, a través de procedimientos específicos que incluye las técnicas de observación y recolección de datos, determinando el “cómo” se realizará el estudio, esta tarea consiste en hacer operativa los conceptos y elementos del problema que estudiamos. En palabras más sencillas nos indica cómo se va a realizar nuestra investigación analizando las variables establecidas ⁸⁵.

3.1. Enfoque metodológico

El tipo de investigación seleccionado para este estudio corresponde a un enfoque metodológico mixto con el objetivo de analizar la utilidad comparativa del donepezilo y aducanumab para la selección terapéutica en la enfermedad de Alzheimer. La investigación mixta entrelaza a la investigación cuantitativa y cualitativa, implica la recolección y análisis de datos tanto cuantitativos como cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para esta se utiliza evidencia de datos numéricos, verbales, textuales, visuales, simbólicos, entre otros ⁸⁶.

Desde esta perspectiva la investigación se realizará desde la revisión bibliográfica de artículos científicos y ensayos clínicos que cumplan con los objetivos planteados, así como con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Además, se realizará un análisis de ensayos *in vitro* que evalúan la efectividad reportada en estudios por medio del IC50 y EC50, así mismo se evaluarán los modelos de interacción molecular de ambos medicamentos con sus dianas farmacológicas respectivas por distintos modelos computacionales los cuales se realizan por medio de interpretaciones numéricas y visuales.

Las simulaciones se llevarán a cabo mediante dos programas de modelado molecular distintos. AutoDock Vina, se utilizará para la simulación de acoplamiento molecular entre una molécula pequeña (donepezilo) y la proteína diana (AChE). Seguidamente Rosetta permitirá el acoplamiento proteína-proteína (aducanumab-A β).

3.2. Tipo de investigación

Esta investigación corresponde a una revisión bibliográfica mixta de tipo descriptiva y comparativa. La investigación descriptiva busca describir características de fenómenos o poblaciones, estableciendo asociaciones entre las variables y la comparativa consiste en la comparación de dos o más variables con el objetivo de describir y explicar las similitudes y diferencias de las variables de estudio ^{87,88}.

Este estudio cumple con la definición de los dos estudios mencionados anteriormente ya que se analiza la literatura presente en artículos científicos y ensayos clínicos para evaluar las propiedades y el comportamiento del donepezilo y aducanumab así como una revisión de la misma para contextualizar la enfermedad de Alzheimer, además se comparan propiedades fisicoquímicas relevantes para la farmacología de ambos fármacos y finalmente se integra el análisis numérico de manera indirecta por medio del análisis de los resultados obtenidos en los ensayos *in vitro* estudiados por medio del IC50, EC50 y por medio de la interpretación de la afinidad de unión del acoplamiento molecular por medio de energía libre de Gibbs, Rosetta Energy Units e Interface Scoring .

3.3. Población y muestra

En las simulaciones *in silico* la muestra corresponde a las moléculas y estructuras proteicas analizadas. Para este estudio, se utilizarán las estructuras cristalinas de la proteína β -amiloide y la enzima AChE de Protein Data Bank (PDB). Las estructuras se encuentran con los siguientes códigos:

- **PDB AChE:** 1AX9.
- **PDB A β :** 6CO3.

3.4. Instrumentos de recolección de datos

Aparte de la revisión bibliográfica realizada en distintas bases de datos mencionadas en la tabla 6, se utilizaron los siguientes programas:

- **Protein Data Bank (PDB):** Utilizado para la obtención de las estructuras cristalográficas necesarias para poder llevar a cabo el acoplamiento molecular.
- **AutoDock Vina acoplado a Swiss Dock:** Para la simulación de acoplamiento molecular ligando-diana.

- **Rosetta Dock:** Para la simulación de acoplamiento molecular proteína-proteína.

- **Discovery Studio:** Para la preparación y análisis de las proteínas y el ligando, así como también para la visualización de interacciones.

3.5. Fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas deben contar con tres características indispensables, las cuales son: autenticidad, fiabilidad y accesibilidad. Las fuentes que se utilizarán para llevar a cabo dicha investigación serán artículos científicos, ensayos clínicos y ensayos experimentales publicados en revistas indexadas relacionadas con el tema de investigación, ya que estos son considerados fuente de información primaria ⁸⁹.

Las fuentes primarias se definen como todo aquel documento que proporcione información original o novedosa. La búsqueda de estos artículos y ensayos se realizó en distintas bases de datos como scielo, pubmed, clinicalkey, sciencedirect, entre otros, siempre tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión planteados. Para una búsqueda más precisa se emplearon palabras claves como donepezilo, aducanumab, enfermedad de Alzheimer, farmacocinética, mecanismo de acción, efectividad, IC50, EC50, entre otras que se detallarán más a fondo en los criterios de búsqueda ⁸⁹.

3.6. Criterios de búsqueda

Los criterios de búsqueda permiten encontrar información relevante y específica para cumplir con los objetivos del estudio, son aquellos factores que nos permiten orientar y delimitar la búsqueda en función del interés de la investigación, en la tabla 6 se mencionan los criterios empleados en la presente investigación. En donde se incluyen las palabras claves empleadas, las bases de datos y el periodo de tiempo especificado por cada objetivo.

Tabla 6. Criterios de búsqueda.

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir los perfiles	Propiedades fisicoquímicas.	Pubmed, Science Direct,	2020-2025	Español/Inglés/Portugués

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
físicoquímicos y farmacocinéticos de Donepezilo y Aducanumab relevantes para la selección terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.	Farmacocinética. Donepezilo. Aducanumab.	Cochrane library, Springer Link, Scielo, MDPI.		
Revisar la efectividad de Donepezilo y Aducanumab en las dianas moleculares AChE y A β reportada en estudios <i>in vitro</i> .	IC50. EC50. Actividad biológica. Efectividad. Eficacia. Ensayos <i>in vitro</i> . Donepezilo. Aducanumab.	Pubmed, Science Direct, Cochrane library, Springer Link, Scielo, MDPI.	2020-2025	Español/Inglés/Portugués

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Interpretar el comportamiento farmacodinámico de Donepezilo y Aducanumab mediante simulaciones <i>in silico</i> sobre las dianas AChE y A β .	Acoplamiento molecular. Donepezilo. Aducanumab.	Pubmed, Science Direct, Cochrane library, Springer Link, Scielo, MDPI.	2020-2025	Español/Inglés/ Portugués

Fuente: Elaboración propia, 2025.

3.7. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión son los límites que deciden qué tipo de estudios y artículos deben incluirse en los resultados. Es importante perfilar con exactitud estos ya que indican que estudios son seleccionado para el análisis y cuales no son elegibles asegurando que la información sea la más pertinente para responder a la pregunta de investigación ⁸⁶.

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión.

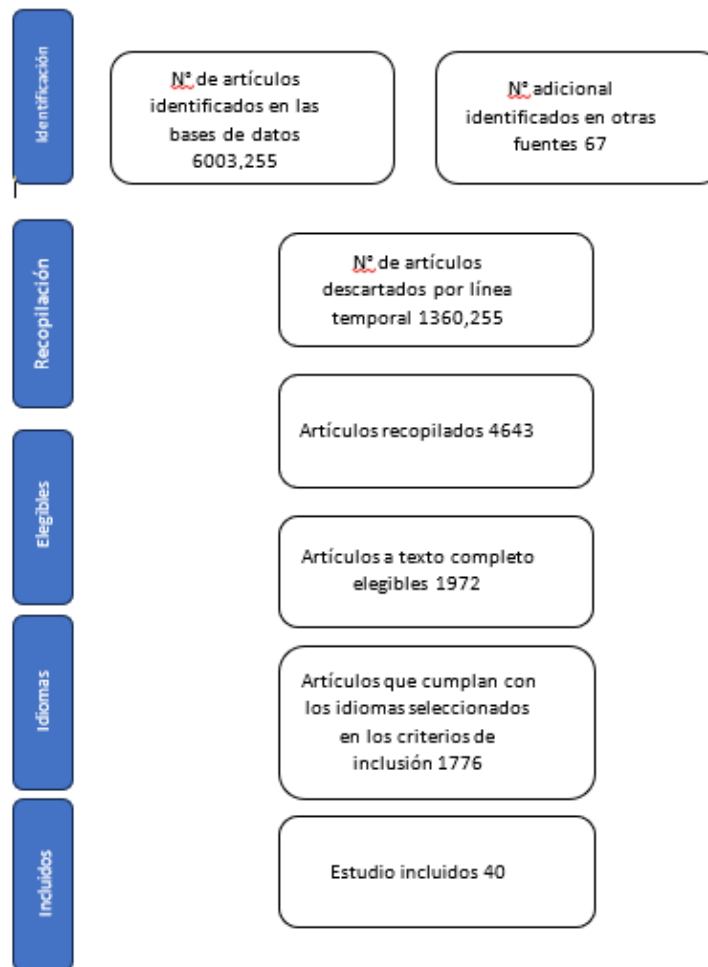
Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Artículos con una vigencia no mayor a 5 años.	Artículos anteriores a 5 años.

Artículos en idioma inglés, español y portugués.	Artículos en otro idioma distinto al inglés, español y portugués.
Artículos científicos y ensayos clínicos que hablen sobre el donepezilo y aducanumab en la enfermedad de Alzheimer.	Artículos y ensayos clínicos que hablen sobre otros inhibidores de la acetilcolinesterasa que no sea donepezilo o de otro anticuerpo monoclonal que no sea aducanumab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
Artículos y ensayos clínicos que hablen sobre el aducanumab en la enfermedad de Alzheimer.	Artículos y ensayos clínicos que hablen del aducanumab en otra enfermedad exterior a la enfermedad del Alzheimer.
Ensayos que midan la efectividad <i>in vitro</i> del donepezilo y aducanumab.	Ensayos que midan la efectividad <i>in vitro</i> de otros medicamentos distintos al donepezilo y aducanumab.
Estudios experimentales, descriptivos y analíticos de pacientes con la enfermedad de Alzheimer y su tratamiento.	Estudios observacionales de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.
Revisiones bibliográficas y metaanálisis que relacionen las variables objeto de estudio.	Revisiones bibliográficas y metaanálisis que no tengan relación con las variables objeto de estudio.

Fuente: Elaboración propia, 2025.

3.8. Proceso de selección de la información

Figura 3. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda.



Fuente: Elaboración propia, 2025.

3.9. Clasificación según niveles de evidencia

En la tabla 8 se clasifican los estudios y artículos agregados al anexo A según el nivel de evidencia de Sackett cuya escala tiene como objetivo clasificar la evidencia según la confiabilidad de la evidencia que aportan. En donde el nivel 1 es la evidencia más confiable y el 5 la menos confiable ⁸⁹.

Tabla 8. 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	Ensayo clínico	6	19	15%
	revisión sistemática de ECA	5		12.5%
	Metaanálisis	4		10%
	Revisión sistemática con metaanálisis	4		10%
3	Estudio experimental <i>in vitro</i>	3	10	7.5%
	Estudio experimental <i>in silico e in vitro</i>	1		2.5%
	Estudio experimental	1		2.5%
	Revisión sistemática	4		10%
	revisión bibliográfica de estudios	1		2.5%
4	Revisión sistemática y opinión de experto	1	1	2.5%

5	Revisión narrativa	3	10	25%
	Estudio de moldeado matemático	2		
	Revisión bibliográfica	3		
	Estudio observacional retrospectivo	1		
	Estudio descriptivo	1		
Total		40		100%

Fuente: Elaboración propia, 2025.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. Análisis de los resultados de los perfiles fisicoquímicos del donepezilo y aducanumab

Las propiedades físicas y químicas de una molécula determinarán el comportamiento farmacocinético de los compuestos e influyen en las interacciones con su diana. En la presente investigación se analizará los perfiles físicoquímicos del donepezilo y aducanumab, con el objetivo de entender su comportamiento cinético y analizar si este será eficiente o por el contrario deficiente según sus perfiles con respecto a lo reportado en la teoría.

4.1.1. Análisis de las propiedades fisicoquímicas del donepezilo.

El donepezilo es un fármaco de molécula pequeña indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de alzheimer de leve a moderadamente grave que actúa inhibiendo la actividad de la enzima AChE lo que resulta en un aumento de la concentración de acetilcolina sináptica. En la tabla 8 se mencionan las propiedades físicas y químicas más relevantes, así como su valor e interpretación clínica de ellas.

Tabla 9. Interpretación de las propiedades fisicoquímicas del donepezilo.

Propiedad	Valor de la propiedad	Interpretación
MM	379.492 g/mol	Peso moderado, puede afectar el paso del medicamento a través de las membranas, no obstante, según este valor se espera que sea absorbido sin problema tras su administración VO.
Solubilidad en agua	0.0045 mg/mL	Baja solubilidad en medios acuosos.
LogP	4.14	Compuesto con alta lipofilia, favorecerá la difusión en BHE.

TPSA	38.77 Å ²	Compuesto con baja polaridad, el cual representa una buena permeabilidad y capacidad de atravesar BHE.
pKa ácido más fuerte	16.78	Grupo ácido débil, no ionizable a pH fisiológico.
pKa básico más fuerte	9.12	Ácido conjugado moderado. A pH fisiológico predomina la forma protonada.
Carga fisiológica	1	Predomina el comportamiento básico del donepezilo en condiciones fisiológicas.

Fuente: elaboración propia en base a la referencia ⁵⁵.

El peso molecular es un factor limitante en la absorción de los medicamentos. La absorción se define como el proceso por el cual el fármaco accede a circulación sistémica desde su sitio de administración, este proceso consiste en atravesar distintas barreras anatómicas. Las membranas celulares son permeables a moléculas no polares de pequeño tamaño, por lo que las moléculas con elevado peso molecular tendrán dificultades para atravesarlas. Esto se debe a que cuanto mayor es el peso molecular de un compuesto menor es la capacidad de difusión pasiva, el cual es el principal transporte de fármacos a través de la membrana. De igual forma la difusión facilitada también se ve afectada ya que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional al tamaño de la molécula ⁹⁰.

Existen diversos filtros los cuales determinan si los compuestos poseen propiedades fisicoquímicas favorables, los cuales van a determinar su comportamiento e influyen en la farmacocinética. Dichos filtros establecieron sus parámetros a partir del análisis de propiedades compartidas entre fármacos disponibles por vía oral. Dentro de estos se destaca la regla de 5 de Lipinski, el cual indica que el peso adecuado para un fármaco es igual o menor a 500 Da. Por otro lado, el filtro REOS indica que el peso molecular debe ser mayor

a 200 pero menor a 500, mientras que el filtro Ghose menciona que debe ser mayor a 160 pero menor a 480 ⁹¹.

El donepezilo posee un peso molecular de 379.492 g/mol, el cual es moderado según lo establecido por los diversos filtros lo cual puede afectar el paso de este a través de las membranas no obstante aún es un valor aceptable por lo que se esperaría que sea adecuadamente absorbido tras su administración vía oral ⁵⁵.

Como se mencionó anteriormente en la tabla 8, el donepezilo posee una solubilidad en agua de 0.0045 mg/mL, indicando que el fármaco va a poseer una baja solubilidad en medios acuosos. Los medicamentos deben ser lo suficientemente hidrofílicos que permitan la disolución del medicamento para poder ser absorbido y trasladarse en el torrente sanguíneo y fluidos acuosos, así como lo suficientemente lipofílicos para poder atravesar las membranas celulares, por lo que se debe mantener este equilibrio ⁵⁵.

El coeficiente de partición n-octanol-agua también conocido como LogP es una medida de cuan lipofílica es una molécula, según la regla de los 5 de Lipinski se recomienda un LogP ≤ 5 , el filtro Egan LogP ≤ 5.88 y finalmente el filtro Ghose LogP < 5.6 . Un valor elevado indica que es un compuesto con carácter muy lipofílico. El donepezilo posee una alta lipofilia con un valor de LogP de 4.14, lo cual va a favorecer la difusión pasiva de este compuesto a través de las membranas biológicas ^{55,91}.

El área polar superficial representa la suma del área superficial de los átomos polares, principalmente de oxígeno, nitrógeno e hidrógeno enlazados. Esta es una propiedad fisicoquímica relevante para predecir la absorción de moléculas, así como también su capacidad de difundir la barrera hematoencefálica. Esta propiedad describe mejor la absorción intestinal de fármacos que el LogP, el valor de corte para los fármacos estándar de biodisponibilidad oral se determinó en TPSA $< 140 \text{ \AA}^2$. Es decir, moléculas con TPSA mayores a 140 \AA^2 presentan una baja permeabilidad y biodisponibilidad oral. Existe una versión más estricta del filtro de Veber enfocada en biodisponibilidad que dice que un valor de TPSA $< 63 \text{ \AA}^2$ garantiza una biodisponibilidad oral muy cercana al 100%, no obstante, un valor así de bajo sería más apropiado para aquellos fármacos que requieren cruzar BHE pero no a todos los compuestos ⁹¹.

Además, se han desarrollado varios filtros para determinar la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Dichos filtros son importantes tanto para el desarrollo de fármacos periféricos selectivos como para fármacos activos en el SNC. El filtro de Van der Waterbeemd fue uno de los primeros filtros diseñados para la estimación del cruce de la barrera hematoencefálica con dos reglas, un peso molecular ≤ 450 Da y un TPSA ≤ 90 Å². El donepezilo tiene un TPSA de 38.77 Å² y un peso molecular de 379.492 g/mol, el cual indica que este tiene buena biodisponibilidad oral y una alta permeabilidad a la BHE ⁹¹.

Con respecto a su comportamiento ácido-base, el donepezilo posee una pKa ácida reportada de 16.78, lo cual indica que este posee un grupo ácido débil y a pH fisiológico se encuentra no ionizado sin embargo este no contribuye significativamente a la ionización global de la molécula, pero permite la difusión a través de las membranas. Además, posee una pKa básica más fuerte de 9.12 lo que demuestra la presencia de un ácido conjugado moderado, el cual a pH fisiológico predomina su forma ionizada lo que contribuye a su solubilidad en plasma sanguíneo permitiendo su distribución al mismo tiempo también influirá en las interacciones con la diana. En conclusión, el Donepezilo actúa predominantemente como una base débil en condiciones fisiológicas ya que mantiene mayoritariamente su forma protonada con una carga fisiológica de 1, favoreciendo una adecuada distribución ^{55,92}.

Las propiedades estructurales también influyen en el comportamiento ácido-base de un compuesto y por ende va a impactar en procesos farmacocinéticos importantes como la absorción, de igual forma va a determinar que átomos son capaces de interactuar con la diana y que tipo de interacciones se pueden llevar a cabo. Finalmente nos brinda una idea inicial de la estabilidad del fármaco en su diana de acuerdo con su flexibilidad o rigidez.

Tabla 10. Interpretación de las propiedades estructurales del donepezilo.

Propiedad	Valor de la propiedad	Interpretación
Aceptores de hidrógeno	4	La molécula se comporta como una base débil.
Donadores de hidrógeno	0	La molécula no posee carácter ácido.

Enlaces rotativos	6	Brinda flexibilidad a la molécula.
Anillos totales	4	Los anillos aromáticos brindan rigidez mientras que los alifáticos son flexibles.

Fuente: elaboración propia en base a la referencia ⁵⁵.

La cantidad de donadores y aceptores de hidrógeno puede afectar la solubilidad y permeabilidad de los fármacos a través de las distintas barreras celulares. Esto se debe a que influirá directamente en su comportamiento ácido-base. También influye en las interacciones fármaco-diana siendo un factor determinante en los tipos de interacciones que se darán como por ejemplo la capacidad de formar puentes de H. En este caso como se menciona en la tabla 9, el donepezilo posee 4 aceptores de hidrógeno, demostrando una vez más su predominante comportamiento básico. Con respecto a su capacidad para atravesar la BHE el filtro Murcko dice que las moléculas más favorables deben tener una cantidad de aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA) ≤ 4 y donantes de enlaces de hidrógeno (HBD) ≤ 3 , por lo que se espera una adecuada difusión ⁹¹.

Con respecto a las características que favorecen la biodisponibilidad oral en relación con esta propiedad destaca la regla de los 5 de Lipinski la cual establece que un fármaco debería tener una cantidad ≤ 5 HBD y ≤ 10 HBA, el filtro REOS HBD < 5 y HBA < 10 , finalmente el filtro Ghose HBD < 2.2 y < 10 HBA. Según lo establecido por estos filtros el Donepezilo posee valores que promueven la absorción oral ⁹¹.

El Donepezilo posee 6 enlaces rotativos y 4 anillos totales. El filtro Mozziconacci indica que el número de anillos debe ser ≤ 6 y los enlaces rotatorios ≤ 15 . El filtro REOS determina que el número de enlaces rotatorios debe ser < 8 . El filtro Ghose 2 $<$ enlaces rotables < 8 . El filtro Veber enlaces rotatorios ≤ 10 , cumpliendo aun con valores adecuados para favorecer la biodisponibilidad. Finalmente se espera que el fármaco posea una flexibilidad intermedia interactuando adecuadamente con su diana ya que posee un equilibrio entre anillos aromáticos que le brinda rigidez y anillos alifáticos que son flexibles ^{55,91}.

4.1.2. Perfil fisicoquímico del Aducanumab

Las IgG poseen grandes tamaños moleculares de aproximadamente 150 kDa y 14 nm. El aducanumab posee un peso aproximado de 146000 Da. Estos valores son notablemente mayores que los fármacos de molécula pequeña, que generalmente son menores a 0.9 kDa lo que equivale a 900 Da y tienen tamaños inferiores a 1 nm. El Aducanumab es una macromolécula proteica que se administra por vía intravenosa debido a su tamaño y estructura compleja, que limita su absorción en el tracto gastrointestinal ⁹³.

Un pH ácido puede conducir a la escisión e isomerización de proteínas, mientras que un pH básico puede favorecer reacciones de desaminación y oxidación, aumentando ambas el potencial de agregación y dando como resultado la pérdida y/o inestabilidad de la proteína, lo cual es otro motivo justificante del porque para el Aducanumab la vía oral queda totalmente descartada. Aun logrando disminuir su tamaño e ignorando la inestabilidad que puede causar el pH gástrico e intestinal, las IgG tienen alta polaridad, lo cual también dificulta la difusión pasiva por medio de la mucosa gastrointestinal, por lo que la vía intravenosa es definitivamente la más recomendable desde un punto de vista fisicoquímico ^{64,93}.

Una alta polaridad es un factor que favorece la eliminación renal de un compuesto pequeño, no obstante, el Aducanumab posee una vida media de eliminación prolongada debido a su gran tamaño. Las moléculas de tamaño pequeño se eliminan principalmente por medio de la filtración glomerular, no obstante, se estima que el tamaño del poro de los glomérulos renales es de 8nm aproximadamente por lo que se excluye a las macromoléculas de este mecanismo de depuración renal ^{93,94}.

El receptor Fc neonatal (FcRn) es un componente que también se atribuye a la vida media de eliminación de los mAbs el cual ha sido ampliamente estudiado. El FcRn se une al anticuerpo en la región Fc, lo que causa una protección a la IgG de su degradación y por ende termina prolongando su vida media. La eliminación principal de los mAb se produce a través del catabolismo intracelular o proteólisis, por degradación lisosomal a aminoácidos tras la captación celular mediante endocitosis mediada por receptor o mediante pinocitosis. ^{94,95}.

Importante recalcar la afinidad del FcRn con la proporción Fc del mAb es mayor en un pH ácido. Por lo que pH del medio es otro factor físicoquímico que va a influir en la eliminación, así como en la distribución del Aducanumab, ya que el pH de la solución en la

que se disuelve una proteína determina el tipo y la carga total de esta, además esto afecta las interacciones electrostáticas, lo que puede influir en su interacción con la diana ^{64,95}.

Aunque no existe un valor de solubilidad (mg/mL) específico reportado para aducanumab, este ha demostrado una solubilidad adecuada en plasma sanguíneo lo cual se debe a diversos factores como la alta polaridad de las IgG, la protección FcRn que lo permite estar disuelto en plasma esto es importante ya que permite entender como el aducanumab va a ser distribuido. Como se mencionó anteriormente el aducanumab no se distribuye por medio de difusión pasiva como es lo más habitual en los fármacos de pequeño tamaño molecular, los mAbs se distribuyen mayoritariamente a través del transporte convectivo el cual consiste en el movimiento del mAb disuelto en el plasma por medio del movimiento del plasma a través de los capilares por diferencias de presión. Es decir, cuando el plasma se mueve por estas diferencias arrastra consigo el mAb disuelto. No obstante, su afinidad por la diana también va a delimitar su distribución hacia su sitio de acción ⁹⁵.

4.1.3. Contraste de ambos perfiles fisicoquímicos

Aunque ambos medicamentos son completamente distintos desde su comportamiento fisicoquímico hasta sus objetivos terapéuticos, ambos demuestran tener propiedades fisicoquímicas adecuadas que permiten lograr su comportamiento farmacocinético esperado. Para realizar un contraste de ambos perfiles se debe considerar que comportamiento es más conveniente para el paciente y que representan estas propiedades para sus distintos comportamientos ya que no se puede evaluar propiedad contra propiedad al ser perfiles muy distintos.

Considerando solamente parámetros fisicoquímicos el donepezilo gracias a su pequeño tamaño, baja polaridad y alta lipofilia permiten una adecuada absorción intestinal ya que sus propiedades favorecen una adecuada difusión a través de las membranas celulares. Lo que lo hace adecuado a su vía de administración oral, lo cual beneficia al paciente al proporcionar una administración menos invasiva. Además, posee características favorables para atravesar BHE especialmente su alta lipofilia y su amplio volumen de distribución. Por otro lado, sus propiedades estructurales cumplen con los diversos filtros indicando un potencial comportamiento estable entre el donepezilo y AChE.

Por otro lado, con respecto al aducanumab debido a su alto peso molecular y polaridad la capacidad de atravesar membranas va a ser limitada por lo que posee una absorción nula VO, además no va a atravesar por medio de difusión pasiva la BHE por lo que su administración vía IV es obligatoria y su distribución queda mayormente restringida al compartimento vascular y al espacio extracelular. Además, en relación a estas propiedades se espera una distribución deficiente del fármaco a diversos compartimentos y su ingreso a BHE va a ser muy limitado. Por lo que se deduce que su distribución y efectividad depende mayoritariamente según la afinidad del aducanumab con su diana.

Como se ha mencionado anteriormente el donepezilo es administrado diariamente vía oral, esta representa una vía considerada más fisiológica al imitar el proceso biológico de la alimentación. Lo cual representa menor riesgo de efectos adversos que pueden estar asociados a la vía intravenosa como lo son riesgo de infección, incomodidades, reacciones locales y costos de administración ya que no requiere de equipo especializado ni personal capacitado para su administración. Esto influye de manera directa mejorando la adherencia al representar menor rechazo de su vía de administración por parte de los pacientes debido a su ruta más natural y poco invasiva.

Por el contrario, el aducanumab se administra mensualmente de forma intravenosa. Si bien la baja frecuencia de administración podría favorecer la adherencia terapéutica la fisiopatología de los pacientes con EA hace que este factor pierda relevancia ya que la supervisión de los cuidadores disminuye el riesgo de olvido de una toma, así como de una sobredosificación. Además, la fisiología de estos pacientes, que por lo general son adultos mayores, la vía IV resulta más problemática ya que además del riesgo y las incomodidades habituales de esta vía, existe mayor riesgo de flebitis y extravasación por lo que la vía IV prefiere evitarse de ser posible en esta población meta ya que incrementa el riesgo de complicaciones. A esto se le suma la necesidad de personal capacitado, equipo especializado, monitoreo riguroso por efectos adversos especialmente el ARIA. Lo cual representa una seria desventaja del aducanumab en comparación al donepezilo.

4.2. Análisis de los perfiles farmacocinéticos del donepezilo y aducanumab

La farmacocinética explica lo que le sucede al fármaco en el organismo para poder obtener el efecto terapéutico deseado. En esta sección se analizarán los procesos cinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del donepezilo y aducanumab junto con análisis de las repercusiones clínicas de estos.

4.2.1. Perfil farmacocinético del donepezilo

El donepezilo posee una absorción a través del tracto gastrointestinal tras su administración vía oral, con un $T_{m\acute{a}x}$ reportado de 3 a 4 horas, lo cual se considera moderadamente bajo. Además, reporta una biodisponibilidad cercana al 100 %, lo que quiere decir que el fármaco ha demostrado tener una absorción muy completa. Aunque la totalidad de la concentración administrada no es la misma que se encuentra en plasma sanguíneo, el porcentaje perdido no es significativo, lo cual es ventajoso y poco común en medicamentos de administración oral debido a su efecto de primer paso hepático ⁵⁵.

El volumen de distribución es de 11.8 ± 1.7 L/kg para una dosis de 5 mg y de 11.6 ± 1.91 L/kg para una dosis de 10 mg. Este volumen es elevado lo que significa que el donepezilo posee buena distribución a tejidos y no permanece predominantemente en el plasma. Además, se han medido concentraciones en líquido cefalorraquídeo a las dosis mencionadas en un 15.7 %, demostrando estos hallazgos la presencia de concentraciones significativas del fármaco en el cerebro, demostrando su gran distribución a tejidos y su capacidad de atravesar la BHE ⁵⁵.

Posee una alta unión a proteínas del 96%, con aproximadamente un 75% de unión a la albúmina y un 21% de unión a la alfa-1-glicoproteína lo que se asocia a una mayor distribución, menor acumulación en tejidos y vida de eliminación mayor, con un $T_{1/2}$ aproximado de 70 horas, según los resultados de diversos estudios y la ficha de la FDA para el donepezilo ⁵⁵.

El donepezilo atraviesa un metabolismo de primer paso hepático, principalmente por CYP3A4 y el CYP2D6. Este fármaco se metaboliza intensamente a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales se consideran farmacológicamente activos. En pacientes con

alteraciones hepáticas, se producen manifestaciones toxicológicas por acumulación del fármaco resultante de problemas de eliminación. En un estudio pequeño de 10 pacientes con diagnóstico de cirrosis alcohólica, se observó una disminución media del aclaramiento del Donepezilo del 20 % en comparación con el aclaramiento en 10 sujetos sanos ⁵⁵.

Finalmente, su eliminación se da principalmente por medio de la orina y otro pequeño porcentaje por medio de las heces. No obstante, no está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal ni se recomienda un ajuste de dosis. Un pequeño estudio, contrastó que, en 4 pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con 4 sujetos sanos, no se observaron cambios significativos en el aclaramiento ⁵⁵.

4.2.2. Perfil farmacocinético del Aducanumab

El aducanumab se administra a una dosis de 10 mg/kg vía intravenosa alcanzando una concentración máxima de 182.7 ug/mL con una Tmax de 3 horas, y un AUC_{inf} de 31.400 h*μg/mL. Posee un volumen de distribución de 9.63 L, el cual es un valor bajo que indica que la mayoría del fármaco se encuentra disponible en plasma. Dicho de otra manera, confirma que el aducanumab posee baja distribución a tejidos, esto se explica con las propiedades fisicoquímicas descritas anteriormente que limitan su paso a través de las membranas, rescatando su gran peso molecular y alta polaridad ⁵⁶.

De acuerdo con su metabolismo, se espera que el aducanumab se descomponga en oligopéptidos y aminoácidos más pequeños, dicho proceso catabólico, permite seccionarlo a aminoácidos individuales que se reciclan en el cuerpo o se metabolizan para obtener energía. Este proceso lo podemos clasificar en dos etapas. En primer lugar, la descomposición del aducanumab unido al Aβ, en donde las células microgliales fagocitan al complejo aducanumab-Aβ y las proteasas lisosomales lo degradan a aminoácidos y péptidos de menor tamaño. En segundo lugar, la descomposición del aducanumab periférico el cual se lleva a cabo por las proteasas lisosomales de células fagocíticas comunes. La vida media terminal es de 24.8 días, lo que permite justificar su administración mensual. Tiene un aclaramiento de 0,39 ml/h/kg lo cual representa una vez más la lenta eliminación del aducanumab ^{56,96}.

4.2.3 Contraste de ambos perfiles farmacocinéticos

Estas discrepancias entre los perfiles farmacocinéticos de ambos compuestos se deben a sus diferentes perfiles fisicoquímicos. En donde estos explican perfectamente los resultados

farmacocinéticos obtenidos. La lipofilia y el tamaño del donepezilo determina su biodisponibilidad y la distribución facilitando la difusión a través de membranas en especial a BHE, esto a la vez se relaciona con el elevado volumen de distribución que posee el donepezilo ya que posee mayor facilidad para acceder a diversos compartimentos. Su baja solubilidad en medios acuosos requiere unirse a proteínas para poder mantenerse circulante en plasma ya que no es muy hidrosoluble y esta unión retarda su eliminación explicando su vida media elevada. En cambio, el aducanumab es todo lo contrario, gracias a su elevada hidrosolubilidad y peso molecular extremadamente alto se mantiene principalmente en plasma y posee un aclaramiento lento.

Los resultados obtenidos respaldan que el donepezilo posee una excelente capacidad de difusión a través de la BHE, esto se debe a que la BHE es una membrana semipermeable conformado principalmente por células endoteliales que recubren los capilares del cerebro y la médula espinal cuya función es aislar sustancias extrañas presentes en la sangre del sistema nervioso por ende limita que los fármacos ingresen al SNC. La célula neuronal está cerca del capilar a no más de 25 micrómetros lo que permite el intercambio de nutrientes y oxígeno entre la BHE y el SNC. Los tipos de transporte posibles entre las células del endotelio y la BHE se puede dar por 3 tipos distintos que fueron explicados en el marco teórico los cuales son difusión pasiva, por transportadores y vesículas, este último fue menos profundizado ⁹⁷.

Las células endoteliales en la BHE se diferencian de las periféricas en que no presenta fenestraciones lo que contribuye a su permeabilidad selectiva, en donde las moléculas más liposolubles, de menor tamaño y no ionizadas son más propensas a difundir con mayor facilidad superando dichas limitaciones, en donde el donepezilo cumple con estas características, lo que concuerda con lo obtenido. Mientras que el aducanumab posee características totalmente desfavorables como un peso molecular extremadamente alto y una polaridad elevada, lo que se traduce en un transporte no relevante por medio de difusión pasiva en la BHE ⁹⁷.

El aducanumab disuelto en plasma se distribuye por medio del movimiento de este a través de los capilares por diferencias de presión una vez que llega a los capilares de la BHE sus propiedades fisicoquímicas limitan en gran medida la difusión pasiva del fármaco por lo que según la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales su transporte principal será el

convectivo. En donde este por medio de extravasación permite el ingreso del mAb. Este se ve favorecido debido amplia distribución del aducanumab en espacio intersticial no obstante como la BHE no cuenta con fenestraciones y las uniones estrechas y adherentes de las células que la conforman proporcionan una red más densa a lo habitual este tipo de transporte paracelular no sería relevante lo cual es una gran limitación para la efectividad del fármaco y se requerirá de mecanismo alternativos o modificación de este para lograr un adecuado acceso a SNC ⁹⁸.

Donepezilo posee una amplia distribución a tejidos mientras que aducanumab está restringida al compartimento vascular y al espacio extracelular. Esta diferencia es significativa para la eficacia ya que demuestra que donepezilo es capaz de alcanzar concentraciones significativas en la enzima AChE mientras que el aducanumab no logra ingresar cantidades significativas al SNC a actuar con el A β . Esta propiedad junto con que el beta amiloide se acumula únicamente en tejido cerebral mejora un poco la seguridad del fármaco ya que disminuye las interacciones con otros tejidos causando efectos adversos. No se han notificado contraindicaciones ni interacciones entre medicamentos.

No obstante, el uso de aducanumab se ha asociado a anomalías de imagen relacionadas con el depósito amiloide, en donde está el ARIA-E que representa un 35% de los casos y la ARIA-H que representa un 15%. Esto causa cefalea, desorientación, mareos, náuseas y alteraciones de la visión. Se produce inicialmente durante el ajuste inicial de dosis en las primeras 8 dosis. Aunque el mecanismo biológico de ARIA aún no ha sido explicado se plantea la hipótesis de que se da a causa de una mayor permeabilidad cerebrovascular y debilitamiento de la pared del vaso debido al aclaramiento de las placas A β ^{26,54}.

Esto concuerda perfectamente con la farmacocinética y fisicoquímica del aducanumab ya que esta hipótesis indica que el A β se acumula en las paredes de la vasculatura cerebral, una parte de la cual está cubierta la BHE, no obstante, como el aducanumab no logra atravesar con éxito la BHE se concentra principalmente dentro de la vasculatura cerebral. Donde actúa predominantemente con él A β en dicha vasculatura, esta interacción compromete su integridad por medio de la activación de respuestas inflamatorias principalmente la microglía así como el aumento la permeabilidad lo que causa el desarrollo de ARIA ^{26,54}.

Por otro lado, el donepezilo presenta diversos efectos adversos en donde los más frecuentes son cefalea, diarrea, náuseas, calambres musculares, incontinencia urinaria, insomnio, alucinaciones y sueños extraños y pesadillas. En este caso los efectos se pueden dar como consecuencia del aumento de la concentración de acetilcolina o por lo interacción del donepezilo con la acetilcolinesterasa periféricas. Sin embargo, se considera que el fármaco posee un perfil bastante seguro ⁵⁷.

Como se ha discutido reiteradamente el perfil favorable del donepezilo que permite una administración VO, lo que se traduce en una administración práctica y cómoda. Su perfil físicoquímico y farmacocinético son muy favorables lo cual se verá reflejado en la eficacia del tratamiento posicionando al donepezilo como un fármaco razonable para mejorar síntomas no obstante su principal limitación clínica es que no es capaz de curar mientras que el aducanumab representa un enfoque modificador impactando directamente en la fisiopatología no obstante sus limitaciones farmacocinéticas así como su riesgo clínico abre espacio para cuestionar su efectividad real y la relación riesgo-beneficio.

A partir de esto podemos concluir que en términos farmacocinéticos el aducanumab presenta un perfil más inestable en comparación con el donepezilo ya que sus características farmacocinéticas no garantizan que el fármaco acceda a SNC de manera adecuada. No obstante, su comportamiento farmacocinético posee efectos directos sobre la farmacodinamia que son más ventajoso que el donepezilo, como una biodisponibilidad completa debido a su administración intravenosa. Además, el aducanumab posee una menor distribución a tejidos que el donepezilo lo cual atribuye a un mejor perfil de seguridad al menos en términos farmacocinéticos limitando su interacción con tejidos periféricos. Seguidamente la degradación del aducanumab permite aprovechar sus residuos en procesos metabólicos endógenos y no se ve afectado por alteraciones hepáticas representando una opción terapéutica segura para estos pacientes. Por último, también posee un tiempo de vida media más prolongado resultando en una frecuencia de dosificación menor.

4.3. Análisis de la efectividad *in vitro* reportada del donepezilo y aducanumab

A continuación, en la tabla 10 y 11, se resumen diversos estudios *in vitro* donde se estudia la actividad inhibitoria y capacidad de unión del donepezilo a la enzima AChE así como la afinidad de unión del aducanumab a diversas formas del péptido A β . La tabla 10 incluye los estudios del donepezilo mientras que la 11 los del aducanumab. En ambas tablas se describe la metodología llevada para determinar dichos objetivos, así como los resultados obtenidos más significativos. Posteriormente a las tablas mencionadas se analiza a más profundidad los resultados relacionándolo con su efectividad farmacodinámica.

Tabla 11. Efectividad de la inhibición *in vitro* reportada del donepezilo a la acetilcolinesterasa.

Nombre del estudio realizado o artículo científico	Metodología	Resultados obtenidos	Referencias
Synthesis, kinetic evaluation and molecular docking studies of donepezil-based acetylcholinesterase inhibitors.	La inhibición de la AChE se determinó mediante el método de Ellman utilizando yoduro de acetiltiocolina como sustrato y la enzima AchE de anguila eléctrica como diana. El porcentaje de inhibición se calculó comparando las tasas de las muestras con respecto al blanco, en donde la tasa de la muestra es la diferencia de la absorbancia a 412 nm del compuesto de prueba a los 0 min con el valor del mismo pocillo a los 10 min y el blanco se calcula de la	En la presente investigación el donepezilo se utilizó como inhibidor de control para evaluar la actividad biológica de los análogos sintetizados, en donde este mismo obtuvo un valor de IC50 de 44 nM.	Makarian M, Gonzalez M, Salvador SM, Lorzadeh S, Hudson PK, Pecic S. Synthesis, kinetic evaluation and molecular docking studies of donepezil-based acetylcholinesterase inhibitors. Journal of Molecular Structure [Internet]. 5 de enero de 2022 [citado 27 de septiembre de 2025];1247:131425. Disponible en: https://www.sciencedirect.com

	misma manera solo que con el pocillo de control. Los valores de IC50 se calcularon mediante análisis de regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism.		/science/article/pii/S0022286021015532
Design, Synthesis, In Silico Studies and In Vitro Evaluation of New Indole- and/or Donepezil-like Hybrids as Multitarget-Directed Agents for Alzheimer's Disease.	La actividad inhibitoria de AChE y BChE se midió mediante el ensayo descrito por Ellman, utilizando yoduro de acetiltiocolina y yoduro de butiriltiocolina como sustratos mientras que como dianas la AChE de anguila eléctrica y la BChE de suero equino. Se analizaron los compuestos a concentraciones entre 10^{-3} y 10^{-8} M. Finalmente, las absorbancias se midieron en un lector de microplacas (BIOBASE, ELISA-EL10A, China) a 405 nm tras 3 min para AChE y 10 min para BChE y todos los datos se analizaron con el programa Prism 3.	Los investigadores diseñaron y sintetizaron 30 nuevos derivados híbridos en donde se midió la actividad inhibitoria de la AChE y BChE, utilizando donepezilo y galantamina como controles positivos, obteniendo como resultado una IC50 de 0.20 ± 0.04 μ M para el Donepezilo contra AChE.	Angelova V, et al. Design, Synthesis, In Silico Studies and In Vitro Evaluation of New Indole- and/or Donepezil-like Hybrids as Multitarget-Directed Agents for Alzheimer's Disease. MDPI [Internet]. 2023 [citado 3 de junio de 2025]; 16(9): 2-41. Disponible en: https://www.mdpi.com/1424-8247/16/9/1194
Design, Synthesis, and Evaluation of New Pyrazolines As Small	Para determinar los efectos inhibitorios sobre la AChE y la BuChE se utilizó el método de Ellman. Las enzimas utilizadas fueron la acetilcolinesterasa	Los autores describen la síntesis de nuevas 2-pirazolinas como potenciales inhibidores de la acetilcolinesterasa, utilizando al donepezilo como un estándar	Altıntop MD, Sağlık Özkan BN, Özdemir A. Design, synthesis, and evaluation of new pyrazolines as small molecule inhibitors of

<p>Molecule Inhibitors of Acetylcholinesterase.</p>	<p>humana (AChE, n.º CAS: 9000-81-1) y la butirilcolinesterasa humana (BuChE, n.º CAS: 9001-08-5), las cuales se adquirieron de Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemania). El yoduro de acetiltiocolina y el yoduro de butiriltiocolina se obtuvieron de Fluka, Alemania. Las mediciones del porcentaje de inhibición se llevaron a cabo a 412 nm con un lector de microplacas BioTek-Synergy H1, EE. UU. Por último los valores de IC50 se calcularon a partir de una curva dosis-respuesta obtenida al graficar el porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración con el software GraphPad PRISM (versión 6.0).</p>	<p>comparativo en donde este obtuvo un IC50 de $0.021 \pm 0.0009 \mu\text{M}$ frente a la AChE humana.</p>	<p>acetylcholinesterase. ACS Omega [Internet]. 23 de julio de 2024 [citado 27 de septiembre de 2025];9(29):31401-9. Disponible en: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.3c10490</p>
<p>Multipotent Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease: Synthesis, Biological Analysis and Molecular Docking Study of</p>	<p>Se sintetizaron veinticuatro análogos de tiazoles y se evaluó su potencial inhibitorio <i>in vitro</i> en las enzimas AchE y BChE humanas. Los valores de IC50 se determinaron construyendo un gráfico de regresión no lineal utilizando el <i>software</i> Graph Pad Prism (versión 5.3).</p>	<p>El donepezilo fue utilizado como fármaco estándar, el cual obtuvo un valor de IC50 de $2.16 \pm 0.12 \mu\text{M}$ frente a AChE.</p>	<p>Hussain R, Ullah H, Rahim F, Sarfraz M, Taha M, Iqbal R, et al. Multipotent cholinesterase inhibitors for the treatment of alzheimer's disease: synthesis, biological analysis and molecular docking study of benzimidazole-based thiazole derivatives. Molecules [Internet]. 18 de septiembre de</p>

Benzimidazole-Based Thiazole Derivatives.			2022 [citado 27 de septiembre de 2025];27(18):6087. Disponible en: https://www.mdpi.com/1420-3049/27/18/6087
Donepezil inhibits neuromuscular junctional acetylcholinesterase and enhances synaptic transmission and function in isolated skeletal muscle.	Se calculó la inhibición de la actividad de la AChE utilizando el método de Ellman. El análisis estadístico de los datos se realizó por medio de Prism 7 (GraphPad, San Diego, CA, EE. UU.).	El donepezilo inhibió la actividad enzimática de la AChE en homogeneizados de cerebro (neocortical) de ratón con una IC50 de 10-20 nM y la inhibición pareció completa a una concentración de 100 nM.	Redman RR, Mackenzie H, Dissanayake KN, Eddleston M, Ribchester RR. Donepezil inhibits neuromuscular junctional acetylcholinesterase and enhances synaptic transmission and function in isolated skeletal muscle. <i>British J Pharmacology</i> [Internet]. diciembre de 2022 [citado 27 de septiembre de 2025];179(24):5273-89. Disponible en: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15940
Synthesis, characterization, and in vitro anti-cholinesterase screening of novel indole amines.	Todos los compuestos propuestos fueron virtualmente cribados contra la acetilcolinesterasa humana utilizando el <i>software</i> YASARA versión 20.7.4. Las indoalaminas (23, 24, y 25) que mostraron una fuerte unión	Los investigadores utilizaron galantamina y donepezilo como inhibidores estándar en donde se obtuvo un valor IC50 de 0.028 μ M para el donepezilo como inhibidor de AChE de suero humano.	Gondal HY, Tariq S, Akhter S, Raza AR, Rehman MF ur, Rubab SL. Synthesis, characterization, and in vitro anti-cholinesterase screening of novel indole amines. <i>RSC Adv</i> [Internet]. 3 de enero de 2023

	enzimática en los estudios <i>in silico</i> fueron sintetizadas en el laboratorio y se evaluó la inhibición de la acetilcolinesterasa de suero humano utilizando el ensayo de Ellman.		[citado 27 de septiembre de 2025];13(2):1203-15. Disponible en: https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/ra/d2ra05105b
--	---	--	---

Fuente: Elaboración propia.

La información presente en la tabla 10 incluye diversos estudios que determinaron de manera *in vitro* la concentración inhibitoria al 50% del donepezilo, en donde destacó el método de Ellman como metodología principal. El método de Ellman es una prueba colorimétrica la cual permite cuantificar por medio de espectrofotometría la actividad de las colinesterasas (acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa). Emplea como sustrato la butiriltiocolinesterasa o la acetiltiocolina. Si el sustrato es activado, la butiriltiocolina se degrada a butirato y tiocolina, mientras que, la acetiltiocolina se degrada a acetato y tiocolina. Esta prueba se basa en la reacción entre la tiocolina resultante de la degradación del sustrato con el reactivo de Ellman (ácido 2-nitrobenzoico/DTNB), generando como producto un ácido carboxílico de color amarillo (5-tio-2-nitrobenzoico/TNB), que se mide espectrofotométricamente a una longitud de onda de 412 nm; el aumento del color amarillo es proporcional a la actividad de la acetilcolinesterasa. El método de Ellman se ha modificado repetidamente para adaptarlo a diferentes aplicaciones como es el caso de los estudios realizados en la tabla anterior ^{103,104}.

Los ensayos presentados consisten en el diseño, síntesis y análisis de diversos análogos basados en la estructura de ciertos medicamentos actuales en el mercado como terapias contra la enfermedad de Alzheimer o estructuras que han demostrado un potencial terapéutico no obstante utilizan el donepezilo como estándar analizando también su actividad inhibitoria hacia la enzima AChE por lo que son útiles a la presente investigación. Las dianas ensayadas fueron la enzima AChE humana, AChE de suero humano, AChE de anguila eléctrica, AChE en homogeneizados de neocórtex de ratón, BChE humana y de suero equino. Estas son las dianas las cuales catalizaran la reacción del sustrato obteniendo como producto la tiocolina, lo cual permitirá cuantificar la actividad de estas mediante la espectrofotometría. Los sustratos son análogos del sustrato natural (Ach o Bch), pero contienen un grupo tiol ^{23,96,99-102}.

Para el primer ensayo mencionado en la tabla 10, el donepezilo se utilizó como inhibidor de control, en el cual se determinó su actividad inhibitoria sobre la enzima AChE de la anguila eléctrica mediante el método espectrofotométrico de Ellman. Las secuencias de AChE humana y de anguila eléctrica comparten un 60 % de identidad de secuencia y son

significativamente similares en la región del sitio activo catalítico. El donepezilo obtuvo un valor de IC₅₀ de 44 nM. Este valor representa una afinidad moderadamente buena ⁹⁶.

En el segundo ensayo se utilizó donepezilo y galantamina como controles positivos para la actividad contra AChE de anguila eléctrica y BChE de suero equino, obteniendo como resultado para AChE un IC₅₀ de $0.20 \pm 0.04 \mu\text{M}$ para el donepezilo y de 1.83 ± 0.35 para BChE. Representando una alta efectividad del donepezilo hacia ambas dianas, no obstante, se demuestra más afinidad hacia la AChE. Asimismo, se evaluó la citotoxicidad *in vitro* en líneas celulares de neuroblastoma maligno de origen humano (SH-SY5Y) y murino (Neuro-2a), así como frente a fibroblastos murinos normales (CCL-1), todas las líneas celulares se obtuvieron de la colección alemana de microorganismos y cultivos Celulares (DSMZ GmbH, Braunschweig, Alemania). El donepezilo obtuvo valores de IC₅₀ de citotoxicidad para estas líneas celulares de 79.3 ± 6.2 , 248.1 ± 15.4 y $52.0 \pm 5.3 \mu\text{M}$ respectivamente, lo que se traduce en un perfil de seguridad adecuado para el fármaco ya que se necesitan concentraciones bastantes elevadas y sumamente superiores a las concentraciones medias inhibitorias efectivas para observar la concentración media de citotoxicidad ²³.

En el tercer ensayo los investigadores sintetizaron eficientemente 2-pirazolinias nuevas. Se empleó el método espectrofotométrico de Ellman para examinar sus efectos inhibitorios sobre la AChE y la BChE. Además debido a los fuertes efectos inhibitorios sobre la AChE, se evaluó el porcentaje de inhibición causado por cada compuesto a concentraciones que oscilaron entre 10^{-3} y 10^{-9} M obteniendo valores para donepezilo de: 99.16 ± 1.30 , 97.40 ± 1.26 , 93.58 ± 1.17 , 91.28 ± 1.07 , 76.98 ± 0.95 , 35.46 ± 0.45 , 18.41 ± 0.41 respectivamente y un IC₅₀ = $0,021 \mu\text{M}$. Demostrando una vez más una alta afinidad del compuesto por la acetilcolinesterasa así como un cumplimiento de la tendencia esperada al aumentar su capacidad inhibitoria proporcionalmente a su concentración. En este estudio no se reportó un valor de IC₅₀ de donepezilo contra BChE ya que utilizaron otro fármaco de referencia ⁹⁹.

Seguidamente, en el ensayo realizado por Hussain R, et al., respalda los hallazgos obtenidos en el segundo ensayo. Los investigadores sintetizaron veinticuatro análogos de tiazoles basados en benzimidazol y se evaluó su potencial inhibitorio *in vitro* de la AChE y la BChE. Utilizando el donepezilo como fármaco de referencia donde demostró un buen

potencial inhibitorio frente ambas enzimas colinesterasas, con valores de $IC_{50} = 2.16 \pm 0.12$ μM para AChE y 4.5 ± 0.11 μM para BChE ¹⁰⁰.

Redman RR, et al., midieron la actividad inhibitoria del donepezilo en la enzima AChE en homogeneizados de neocórtex cerebral del ratón y el músculo de la extremidad trasera del mismo. Esto se realizó con el objetivo de comparar la eficacia de donepezilo en el cerebro y en la unión neuromuscular debido a que se han reportado efectos adversos neuromusculares. La estimación de la IC_{50} para donepezilo utilizando homogeneizados de cerebro neocortical de ratón fue de aproximadamente 10-20 nM lo cual representa una alta potencia del donepezilo hacia la AChE cerebral además la inhibición pareció completa a una concentración de 100 nM. En este estudio, observamos que donepezilo inhibió la actividad enzimática de la AChE en homogeneizados de músculo de la pata trasera de ratón con una IC_{50} aproximada de 30-50 nM, pero la inhibición resultó incompleta incluso a una concentración de 10 μM . Lo que confirma que efectivamente el donepezilo posee efectos musculares periféricos no obstante serían efectos leves o moderados ya que se requiere de concentraciones elevadas incluso superiores a las de la inhibición completa de la AChE cerebral ¹⁰¹.

Gondal HY, et al., sintetizaron una serie de nuevas indolo aminas utilizando donepezilo como fármaco de referencia posteriormente cuantificarón su actividad anticolinesterasa por medio del método de Ellman. El valor IC_{50} obtenido para el donepezilo fue de 0.028 μM lo que demuestra una elevada potencia ¹⁰².

Tabla 12. Efectividad de la inhibición in vitro reportada del aducanumab al péptido beta-amiloide.

Nombre del estudio realizado o artículo científico	Metodología	Resultados obtenidos	Referencias
<p>P4-704: ban2401 shows stronger binding to soluble aggregated amyloid-beta species than aducanumab.</p>	<p>Se realizó un ensayo de inhibición ELISA para investigar la unión de los anticuerpos a oligómeros y protofibrillas en solución y se investigaron las propiedades de unión mediante resonancia de plasmones de superficie (SPR).</p>	<p>El aducanumab presentó un valor de IC50 de 35 nM a las protofibrillas Aβ. Además, el aducanumab se une a dicha diana con una KD de 15 nM.</p>	<p>Lannfelt L, Söderberg L, Laudon H, Sahlin C, Johannesson M, Nygren P, et al. P4-704: ban2401 shows stronger binding to soluble aggregated amyloid-beta species than aducanumab. <i>Alzheimer's & Dementia</i> [Internet]. julio de 2019 [citado 27 de septiembre de 2025];15(7S_Part_31). Disponible en: https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2019.09.068</p>

<p>Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer’s Disease.</p>	<p>Por medio del ensayo de inhibición ELISA los investigadores estimaron la afinidad de los compuestos, por inmunodepleción de protofibrillas evaluaron la eficiencia con la que los anticuerpos se unen a las protofibrillas en solución y finalmente por SPR se obtuvieron los datos cinéticos de unión.</p>	<p>Aducanumab presentó valores de IC50 superiores a 25 µM, además mostró una unión más fuerte a las protofibrillas grandes con un IC50 de 1.3 nM en comparación con las protofibrillas más pequeñas con un IC50 de 2.5 nM.</p> <p>La concentración de Aducanumab necesaria para lograr una depleción casi completa de las protofibrillas fue de 1000 ng/ml, con una EC50 de 630 y 61 nM para las protofibrillas grandes y pequeñas, respectivamente.</p>	<p>Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for alzheimer’s disease. <i>Neurotherapeutics</i> [Internet]. enero de 2023 [citado 27 de septiembre de 2025];20(1):195-206.</p> <p>Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/364374781_Lecanemab_Aducanumab_and_Gantenerumab_-_Binding_Profiles_to_Different_Forms_of_Amyloid-Beta_Might_Explains_Efficacy</p>
--	--	--	--

			_and_Side_Effects_in_Clinical_Trials_for_Alzheimer's_Disease
<i>In vitro</i> functional characterization and selectivity of Anti-A β monoclonal antibody (12F6A)	Biogen realizó un ensayo ELISA para determinar la selectividad de aducanumab.	El aducanumab mostró una alta afinidad por las fibrillas inmovilizadas de A β 42 o A β 40 con un EC50 0.1 nM a todas las concentraciones evaluadas.	Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Non-clinical review(s) 1: Memorandum. Application number 761178Orig1s000. Junio de 2021 [citado 27 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000PharmR.pdf
Learnings about A β from human brain recommend the use of a live-neuron bioassay for the discovery of next generation Alzheimer's	Se realizó un ensayo funcional en neuronas humanas vivas derivadas de células iPS en donde se administró el aducanumab a distintas concentraciones, lo que permitió la ejecución de una curva dosis-respuesta obteniendo como	El EC50 para aducanumab fue de 1171 \pm 207 ng/ml.	Wang Z, Jin M, Hong W, Liu W, Reczek D, Lagomarsino VN, et al. Learnings about A β from human brain recommend the use of a live-neuron bioassay for the discovery of next generation Alzheimer's

disease immunotherapeutics.	resultado los valores de EC50 del mAb analizado.		disease immunotherapeutics. acta neuropathol commun [Internet]. 10 de marzo de 2023 [citado 27 de septiembre de 2025];11(1):39. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s40478-023-01511-2
-----------------------------	--	--	--

Fuente: Elaboración propia.

La información resumida en la tabla 11, contiene diversos estudios *in vitro* realizados que evalúan la afinidad, selectividad y eficacia del aducanumab al péptido beta-amiloide y sus diversas especies. El beta-amiloide se puede encontrar como monómeros, agregados oligómeros o fibrillas y finalmente placas amiloides, por lo que es importante analizar su capacidad de unión a las distintas formas del péptido. El ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) fue la técnica principal para cuantificar la afinidad de unión y la eficacia del aducanumab a las distintas especies A β . ELISA es un método para cuantificar un antígeno inmovilizado sobre una superficie sólida para esto se debe colocar la muestra que será analizada en una placa de microtitulación donde las proteínas se adhieren a la superficie del plástico quedando inmovilizadas posteriormente se añade una proteína no antigénica para cubrir las superficies de plástico que no estén cubiertas por la sustancia de interés luego se adiciona una solución con un anticuerpo enlazado covalente a una enzima lo cual va a reconocer el antígeno inmovilizado. Después se eliminan mediante lavados los anticuerpos libres. Finalmente, la enzima reportera va a reaccionar con un sustrato cromogénico, lo que permite medir la cantidad de antígeno presente ¹⁰⁸.

En el primer ensayo descrito en la tabla 11, los investigadores utilizaron un ensayo ELISA para la determinación de unión del aducanumab y un anticuerpo que continúa en desarrollo en fase 3 denominado BAN2401 a las protofibrillas en solución. Las propiedades de unión también se investigaron mediante resonancia de plasmones de superficie. Según el ensayo ELISA el aducanumab obtuvo un valor de IC₅₀ de 35 nM mientras que en el análisis por SPR se unió a las protofibrillas A β con una KD de 15 nM, lo que representa una potencia moderadamente alta y una afinidad elevada ¹⁰⁴.

El segundo estudio descrito corresponde a una caracterización comparativa *in vitro* de lecanemab, aducanumab y gantenerumab a las diversas especies del péptido beta-amiloide. Se utilizaron péptidos A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ y A β ₁₋₂₈. Los investigadores llevaron a cabo tres ensayos distintos para su estudio. Primeramente, realizaron un ensayo de inhibición ELISA para investigar la capacidad de unión de los anticuerpos a las distintas especies de A β en donde se obtuvieron los valores de IC₅₀, seguidamente una inmunodepleción para evaluar cómo se da la unión a las protofibrillas obteniendo los valores de EC₅₀, por último, por medio

de SPR se determinaron datos cinéticos de unión. Con respecto a los resultados obtenidos del ensayo de ELISA, el aducanumab presentó un valor de IC₅₀ superior a 25 μ M (> 25.000 nM) hacia el A β monomérico, lo que indica una potencia extremadamente débil, prácticamente nula. Por otro lado, hacia la protofibrilla pequeña presentó un IC₅₀ mayor a 83 nM y para las grandes un IC₅₀ de 22 nM demostrando así una mayor potencia inhibitoria a las protofibrillas de mayor tamaño ¹⁰⁵.

Las protofibrillas pequeñas se definieron con un tamaño de 75–200 kDa y las grandes de 300-5000 kDa. Seguidamente con respecto a la unión hacia los oligómeros, se analizaron tres muestras, oligómeros de 2-3 meros, oligómeros de 6-8 meros y oligómeros de 8-12 meros. Obteniendo para el aducanumab valores de IC₅₀ de > 440, > 370 y > 180 nM respectivamente. Lo que representa una baja eficacia del aducanumab contra los oligómeros en el rango de concentraciones utilizadas, siendo un poco más efectivo contra los oligómeros de 8-12 meros demostrando un aumento de la eficacia proporcional al tamaño del oligómero ¹⁰⁵.

Seguidamente se empleó la inmunodepleción para evaluar más a profundidad la unión a las protofibrillas, la concentración de aducanumab necesaria para lograr una depleción casi completa de las protofibrillas fue de 1000 ng/ml, con una EC₅₀ de 630 nM para las protofibrillas sintéticas pequeñas y de 61 nM para las grandes, siendo más potente contra las protofibrillas de tamaño más elevado. También se empleó una inmunodepleción en extractos cerebrales de tres donantes con EA y genotipo APOE E4. Para este ensayo se incubaron cantidades crecientes de anticuerpo con una concentración fija de extracto cerebral (25-35 pM) en donde se obtuvieron valores de EC₅₀ para aducanumab de 1600, 570 y 870 pM lo que se traduce en una alta efectividad del aducanumab contra las protofibrillas ¹⁰⁵.

Por último, en el análisis por SPR se obtuvo una KD para aducanumab hacia los monómeros de 7300 ± 990 nM lo que representa una afinidad muy baja del aducanumab hacia este tipo de beta-amiloide, mientras que para las protofibrillas pequeña el valor de KD fue de 2.2 ± 1.0 nM y para las grandes 0.79 ± 0.10 nM lo que indica una afinidad bastante alta. Finalmente, para las fibrillas insolubles se obtuvo un valor de 3.3 ± 2.2 nM lo que se traduce en una alta afinidad. Este estudio fue contundente con los valores obtenidos a pesar de los distintos ensayos realizados lo que demuestra que el aducanumab posee una mayor

afinidad por las protofibrillas ante otras formas del péptido A β , en especial a las de gran tamaño. Así mismo posee una alta afinidad por las fibrillas no obstante no posee una afinidad significativa por los monómeros confirmando lo concluido anteriormente de que el aducanumab no interactúa con los monómeros ¹⁰⁵.

Seguidamente en tercer lugar la referencia mencionada corresponde a un memorándum de la FDA con el objetivo de realizar una revisión y evaluación no clínica del aducanumab mediante el análisis de ensayos *in vivo* e *in vitro* para respaldar su eficacia. Dentro de estos ensayos analizados destaca uno realizado por Biogen en donde por medio de un estudio de unión ELISA se evaluó la afinidad del aducanumab por las fibrillas inmovilizadas de A β 42 y A β 40 con concentraciones evaluadas de 0.1, 1 y 10 μ g/mL en donde se obtuvo un EC50 de 0.1 nM en todas las concentraciones evaluadas. Demostrando una tendencia similar del aducanumab a los otros ensayos analizados en esta tabla en donde este posee un gran potencial contra las fibrillas ¹⁰⁶.

Por último, en el ensayo número 4, Wang Z, et al. Desarrollaron neuronas humanas derivadas de células madre pluripotentes inducida (iPS) denominadas iNs para estudiar los efectos de los oligómeros de A β (oA β) extraídos de cerebros con EA. Las iNs se expusieron a extractos solubles de cerebro humano de 10 pacientes que fallecieron con EA leve a moderada. Posteriormente se evaluó la neurotoxicidad de los oA β con el software NeuroTrack el cual actúa midiendo la longitud y ramificación de las neuritas. Seguidamente se administraron 6 anticuerpos monoclonales clínicos entre los cuales se encuentra aducanumab, con el objetivo de evaluar su capacidad de proteger las neuronas frente a la toxicidad de los oA β . Finalmente se establecieron los valores de EC50 para los distintos mAbs, los cuales fueron administrados a distintas concentraciones (0.5, 1.0, 2.0 y 3 μ g/mL). Los datos obtenidos se expresaron como porcentajes de protección, los cuales se graficaron contra la concentración administrada del anticuerpo. Seguidamente los puntos experimentales se ajustaron a una curva sigmoide de tipo logarítmico para obtener una curva dosis-respuesta, en donde se obtuvo una EC50 para aducanumab de 1171 ± 207 ng/mL lo que equivale a 8.02 nM. Lo que representa una efectividad alta del aducanumab contra este tipo de péptido A β ¹⁰⁷.

Existen muchos factores que determinan la utilidad y eficacia de un medicamento, siendo uno de estos la farmacodinamia, la cual va a estar dada por la capacidad del fármaco de unirse a su diana farmacológica. El análisis de esta capacidad de unión incluye, la afinidad entre ambas moléculas, la potencia del fármaco, los efectos biológicos resultantes de dicha interacción, entre otros. Según los ensayos analizados en la tabla 10 y 11, ambos fármacos poseen una potencia significativamente buena. No obstante, a pesar de que el aducanumab demostró ser efectivo resultó ser selectivo, siendo efectivo al interactuar con las protofibrillas, fibrillas y placas A β .

Los valores de concentración media inhibitoria del aducanumab para las protofibrillas de gran tamaño y las placas en los distintos estudios analizados se encuentran en rangos nanomolares e incluso picomolares a diferencia del donepezilo cuyas concentraciones medias inhibitorias se encuentran en rangos nanomolares y micromolares lo que demuestra que aducanumab necesita de concentraciones significativamente menores que donepezilo para alcanzar la mitad del efecto deseado. Lo que refleja una alta afinidad y potencia del aducanumab hacia dichas formas agregadas de amiloide no obstante no se deduce que sea una potencia mayor que donepezilo ya que son distintos efectos terapéuticos y dianas farmacológicas.

Como se mencionó anteriormente que un fármaco sea potente no implica que necesariamente sea el más eficaz, ya que para esto se debe considerar la afinidad a la diana la cual ha demostrada ser alta entre el aducanumab y el A β con una KD de 3.3 nM para las fibrillas y para las protofibrillas de gran tamaño de 2.2 nM no obstante para otras formas del A β posee valores muy altos, limitando su efectividad a la presencia de estos agregados ya formados, mientras que el donepezilo actúa con la AChE sin ningún tipo de restricción desde un punto de vista farmacodinámico. No obstante, la preferencia del aducanumab a las formas agregadas del A β aporta a la disminución de sus efectos adversos al evitar la afección de los monómeros de A β que tienen funciones fisiológicas, mientras que el donepezilo puede actuar con acetilcolinesterasas periféricas. No obstante, según un ensayo presentado en la tabla 10 el efecto de donepezilo en la enzima AChE de homogeneizados de músculo de la pata trasera de un ratón demostró ser ineficiente.

Asimismo, se debe considerar sus objetivos terapéuticos y mecanismos de acción, el donepezilo es un fármaco que va a proporcionar un alivio sintomático y consecuentemente retarda la progresión de la EA mientras que el aducanumab con su mecanismo de acción innovador actúa sobre su patología propuesta. El donepezilo es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa que va a obtener su efecto como resultado del aumento de la concentración de Ach en el espacio sináptico como consecuencia inmediata de la inhibición de la hidrólisis de esta. En cambio, el aducanumab depende de su capacidad de activar eficazmente la microglía. Ya que la depuración del péptido amiloide no sé como consecuencia de la interacción entre este y el aducanumab, si no debido a la unión de la parte Fc del aducanumab con los receptores de las células de la microglía las cuales se encargaran de la fragmentación del A β . Lo cual va a representar una mejoría en el paciente a largo plazo, pero no será eficiente su utilización en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad debido al tiempo requerido para observar un efecto significativo.

No obstante, a pesar de esto su especificidad estructural hacia los agregados y estructuras de mayor tamaño limitaría la eficacia en etapas tempranas de la patología debido a que en esta etapa predominan las formas monoméricas u oligoméricas. De igual forma se debe considerar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento, el donepezilo se asocia a ciertos efectos adversos relacionados a la estimulación de acetilcolina en receptores periféricos no obstante se considera un fármaco bastante seguro, además los valores de IC50 obtenidos para la citotoxicidad son concentraciones mucho más elevadas que las de efectividad lo que se traduce en un fármaco con un adecuado perfil de toxicidad *in vitro*. Con respecto al aducanumab, no se analizó su toxicidad *in vitro*, no obstante gracias a la literatura y reportes de estudios previos es de conocimiento que el uso del aducanumab está asociado al riesgo de producir ARIA causando edema vasogénico o hemorragia.

Finalmente, con respecto a la tolerabilidad el donepezilo se administra por una dosis diaria vía oral la cual disminuye el riesgo de infección, incomodidades y costos en comparación con la vía intravenosa del aducanumab no obstante el aducanumab es una administración mensual lo que podría mejorar la adherencia terapéutica especialmente en este público meta que por lo general son adultos mayores los cuales suelen tener mayores problemas de deglución sin embargo para ellos además de las incomodidades de ser una vía

invasiva debido a la fisiología de estos pacientes existe mayor riesgo de flebitis y extravasación por lo que la vía intravenosa prefiere evitarse. Por lo que a partir de los conocimientos proporcionados por estos estudios *in vitro* y las distintas propiedades farmacodinámicas de ambos medicamentos, se concluye que el aducanumab es un medicamento potente con una alta afinidad a su diana lo cual le brinda un gran potencial terapéutico no obstante el donepezilo posee un mejor perfil farmacodinámico.

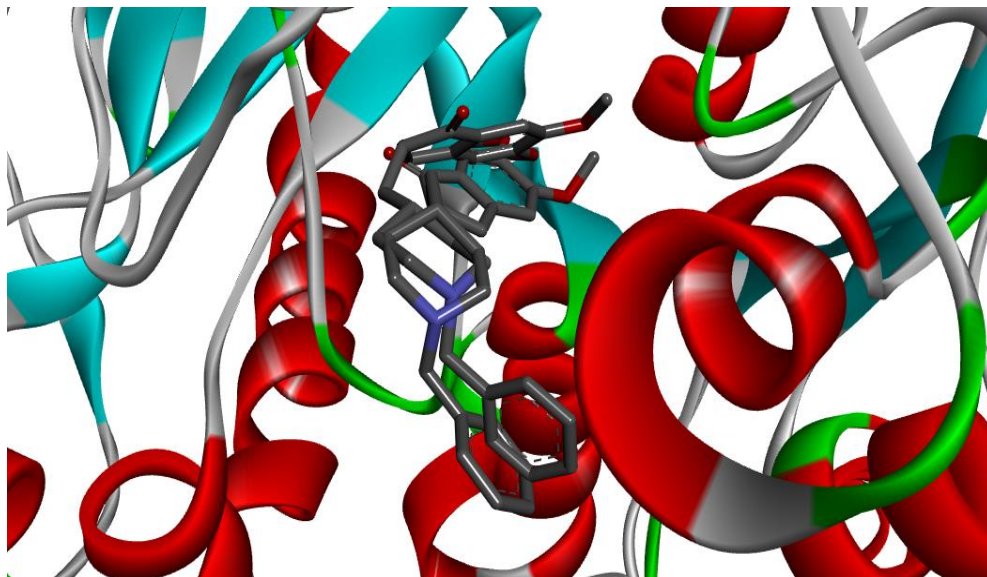
4.4. Análisis de las simulaciones *in silico* de la interacción de los fármacos con sus dianas terapéuticas

El acoplamiento molecular es una técnica computacional que permite analizar la afinidad de fármacos con sitios activos de diversas proteínas por medio de análisis de datos atómicos que proporciona el sistema lo que se refleja como puntuaciones de acoplamiento conocido como función de scoring. En la presente investigación se realizaron dos acoplamientos distintos, utilizando dos softwares distintos, para el acoplamiento del donepezilo con la enzima AChE se utilizó AutoDock Vina mientras que para el acoplamiento de aducanumab con el A β el sistema utilizado fue Rosetta Dock. Finalmente, también permite observar las interacciones entre el complejo fármaco-diana.

4.4.1. Resultado del acoplamiento molecular del donepezilo con la AChE

Se obtuvo como resultado dos modelos posibles en los que puede interaccionar el donepezilo con la acetilcolinesterasa en donde poseen una afinidad calculada de -9.037 kcal/mol y -7.758 kcal/mol respectivamente. Siendo el primer modelo el más estable, debido a que posee una menor energía de unión por lo cual se concluye que es el que sucede de forma más espontánea y por ende es la posición que habitualmente va a priorizar el fármaco dentro de la diana dando como resultado la actividad farmacológica deseada. En la figura 4 se observan las dos posibles posiciones en las que se puede acoplar el fármaco a AChE ^{109,110}.

Figura 4. Representación 3D del acoplamiento de los dos modelos posibles de interacción del donepezilo con la enzima AChE.

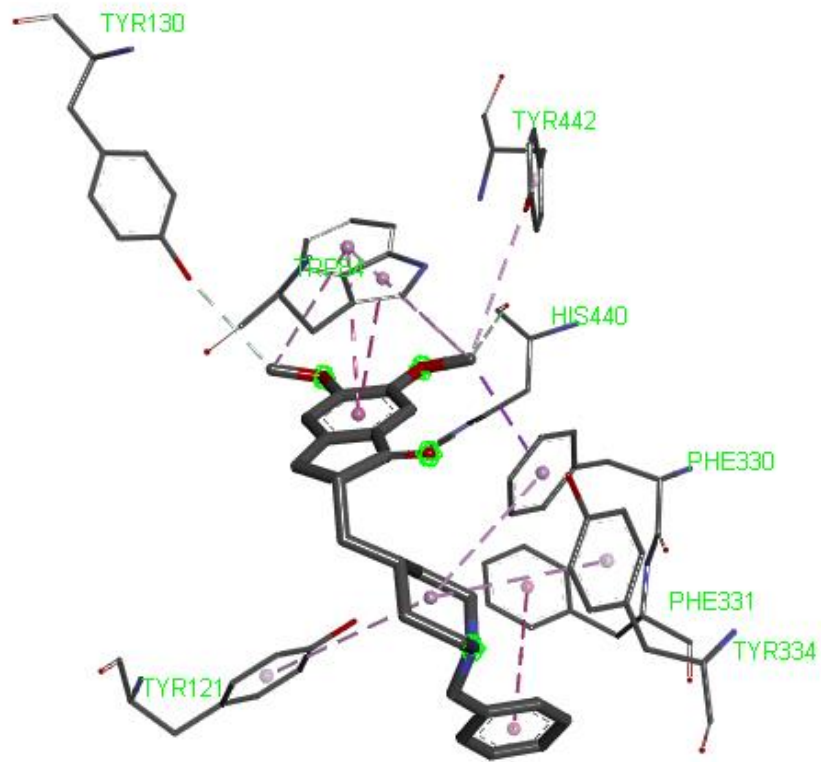


Fuente: Elaboración propia.

4.4.2. Resultado de la simulación del modelo más afín de interacción entre el donepezilo y AChE

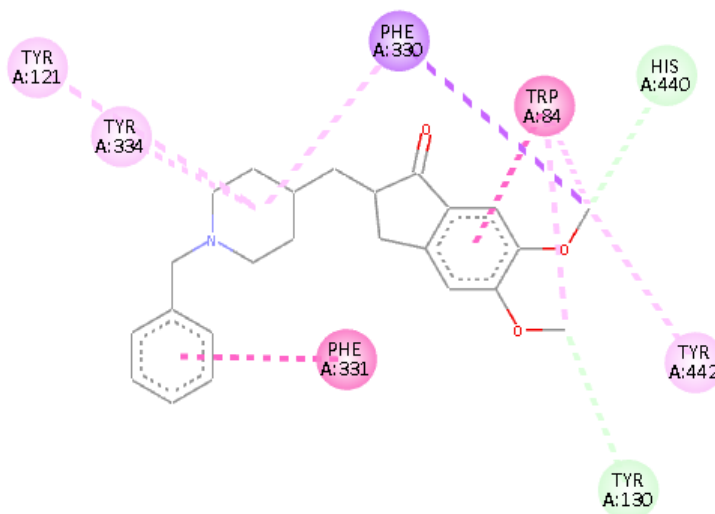
En la figura 5 y 6, se observa el resultado del acoplamiento molecular que presenta la configuración y orientación más estable que puede adoptar el donepezilo en la enzima AChE. Se muestra la representación 3D y 2D respectivamente, además se contemplan las interacciones responsables de dicha unión lo que permitirá comprender de manera más precisa el reconocimiento de la diana por el ligando.

Figura 5. Representación 3D de la interacción del donepezilo con la enzima AChE.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 6. Representación 2D de la interacción del donepezilo con la enzima AChE.



Fuente: Elaboración propia.

4.4.3. Grupos funcionales activos de la interacción entre el donepezilo y AChE

A partir de la representación *in silico* del acoplamiento molecular del donepezilo con la enzima AChE, se observa que los grupos funcionales activos responsables de esta interacción por parte del fármaco son el anillo de piperidina, el benceno, el aromático que conforma a la 1-indanona y los metilos de ambos grupos metoxi. Mientras que los aminoácidos de la diana involucrados son residuos de fenilalanina (Phe330, Phe331), histidina (His440), tirosina (Tyr121, Tyr334, Tyr442) y triptófano (Trp84). La interacción se da por medio de fuerzas no covalentes. Siendo las interacciones más predominantes las pi-alkil y los enlaces de carbono-hidrógeno.

4.4.4. Tipos de interacciones de unión entre el donepezilo y AChE

La simulación realizada proporciona información que permite un análisis más específico sobre la interacción entre el donepezilo y la acetilcolinesterasa, en la figura 5, se clasifican los distintos tipos de interacciones que permiten la unión del donepezilo con la

enzima por medio de un sistema de colores. El color morado representa la interacción Pi-sigma, el rosado fuerte las interacciones Pi-Pi en donde hay dos tipos de esta (en forma de T y apilamiento), el rosa pastel interacciones Pi-alquilo y finalmente el verde en tonos más claros representa las interacciones entre el carbono e hidrógeno.

El residuo de Tyr130 posee un oxígeno con carga negativa lo que resulta en una interacción débil con un hidrogeno del metilo final del grupo metoxi, el hidrógeno tiene capacidad de actuar como donador debido a que se encuentra ligeramente polarizado debido al oxígeno con el que se encuentra unido el carbono del metilo por lo que se va a dar una atracción electrostática entre ambos compuestos. La misma interacción va a suceder con el residuo de His440, solo que sucede con el otro metilo del otro metoxi.

La interacción Pi-alquilo se da como resultado de la interacción entre los electrones Pi de un aromático y un grupo alquilo. En la interacción del donepezilo con la acetilcolinesterasa esto sucede con el residuo de Trp84, por medio de la interacción del anillo indólico del residuo y con los metilos de ambos grupos metoxi del donepezilo. De igual forma interactúa el benceno del residuo Tyr442 con un metilo. Finalmente, otros residuos que también permiten la unión del fármaco por medio de este tipo de interacción son el residuo Phe330, Tyr121 y Tyr334 en donde el anillo aromático de estos interactúa con la piperidina del donepezilo.

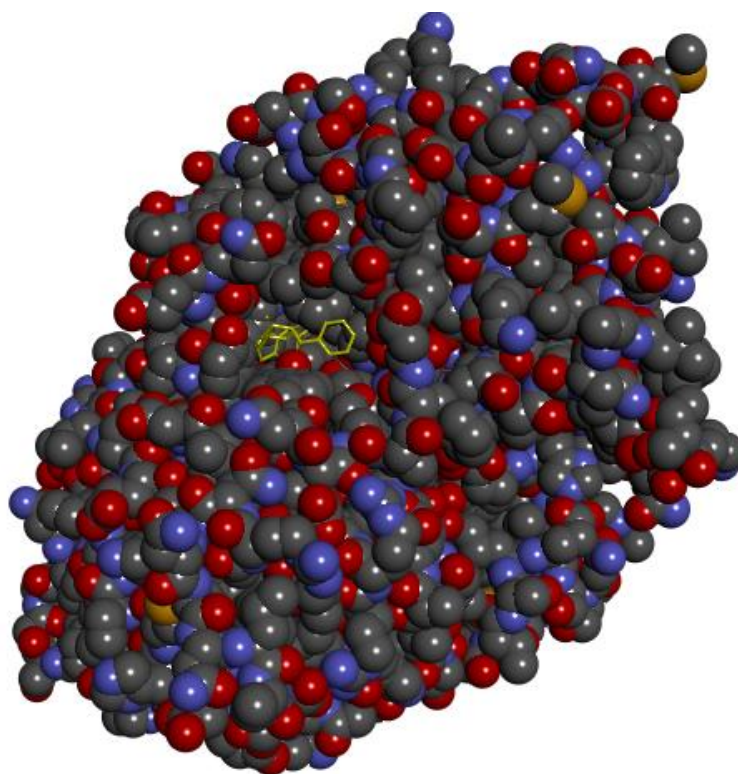
Otra interacción importante que demostró la simulación es un enlace Pi-Sigma. Este sucede entre los electrones Pi del benceno del residuo Phe330 con los electrones del grupo metilo que se da por la atracción que sufre el enlace sigma por el campo eléctrico formado del anillo de benceno. Finalmente están las interacciones Pi-Pi las cuales ocurren entre anillos aromáticos. Destacando la interacción del benceno del residuo Phe331 con el benceno del donepezilo y la interacción del anillo indólico del residuo Trp84 con el benceno de la 1-indanona del fármaco.

Según lo reportado en la literatura la triada catalítica de la acetilcolinesterasa está compuesta de Ser200, Glu327 e His440, según el acoplamiento realizado el donepezilo no se une directamente al sitio catalítico de AChE sin embargo si actúa débilmente con la His440. No obstante, se sabe que el fármaco posee una alta afinidad a la enzima gracias al resultado obtenido en el acoplamiento (-9.037 kcal/mol). Esta afinidad se debe a las interacciones

explicadas anteriormente del donepezilo con los residuos aromáticos que revisten la hendidura del sitio activo, las cuales son favorecidas gracias al comportamiento altamente hidrofóbico del donepezilo y además permite una compresión más profunda de como el donepezilo actúa para bloquear el acceso de Ach a la triada.

El impedimento estérico es otro factor importante que se debe tomar en cuenta cuando se analiza la interacción entre dos moléculas, ya que este dificulta e incluso puede impedir las reacciones químicas. El impedimento se da cuando las moléculas poseen átomos sustituyentes muy voluminosos en donde los electrones causan repulsión y bloquean físicamente el acceso a los residuos responsables de la interacción.

Figura 7. Representación del encaje geométrico del donepezilo con la enzima AChE.



Fuente: Elaboración propia.

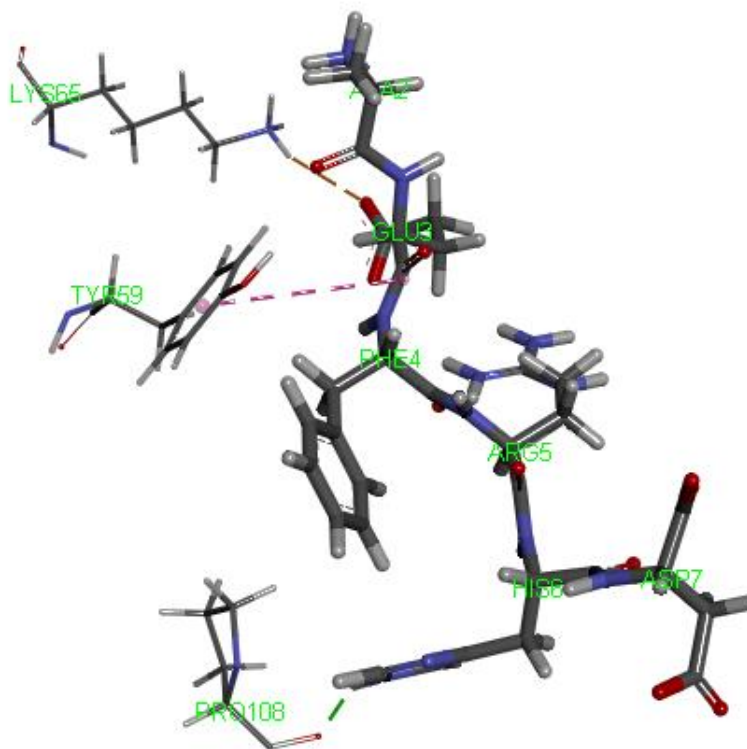
En la figura 7 se observa la interacción de la enzima AChE con el donepezilo obtenida del acoplamiento molecular *in situ* en modo space-filling. El donepezilo se observa en una

coloración amarilla. Anteriormente se describieron las interacciones del donepezilo con AChE observadas en su representación 2D y 3D lo que brinda conocimiento sobre los tipos de interacciones y grupos funcionales responsables de la unión del fármaco a su diana. No obstante, la presente figura permite analizar el encaje geométrico del donepezilo a AChE. La figura demuestra buena complementariedad mostrando como el donepezilo se aloja dentro de AChE en una cavidad profunda en la que no se aprecian impedimentos estéricos.

4.4.5. Resultado del acoplamiento molecular del aducanumab y el A β

Los resultados obtenidos del acoplamiento molecular fueron un total score de -562.8 REU, un valor sumamente bajo lo cual representa una estructura muy estable para interactuar con la diana y un ISC de -6.973 REU lo que se traduce como una afinidad moderadamente alta. Esto se debe a que una estructura con una puntuación más baja tiene más probabilidades de estar más cerca de la estructura nativa. En la figura 8 se encuentra la representación de este acoplamiento ¹¹¹.

Figura 8. Representación 3D de la interacción del aducanumab con el epítipo del A β .



Fuente: Elaboración propia.

4.4.5. Aminoácidos responsables de la interacción entre el aducanumab y el A β

El aducanumab es un anticuerpo de gran tamaño creado para interactuar con el beta-amiloide. Ambas son macromoléculas por lo que su interacción es distinta. Gracias a la literatura reportada se sabe que este se une al extremo N-terminal del A β interactuando con los residuos de los aminoácidos 3-7. Los cuales serían Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp conformando el epítipo al que se une al aducanumab. Lo cual fue confirmado por los resultados obtenidos en la simulación, en donde se observa que los residuos de aminoácidos que conforma la región N-terminal del A β e interactúan con el aducanumab fueron Ala2, Glu3, Phe4, Arg5, His6 y Asp7.

La simulación realizada permitió demostrar que la parte del aducanumab que tiene capacidad de interactuar con el epítipo del A β es la cadena pesada (cadena H) del anticuerpo. Los residuos de aminoácidos específicos que interactúan con el epítipo son Lys65, Tyr59 y Pro108.

4.4.6. Tipos de interacción entre los aminoácidos de la cadena H de aducanumab y el epítipo del A β

La Lys65 del aducanumab interactúa con el Glu3 del epítipo del A β por medio de una interacción iónica, la cual se da como resultado de la atracción de la carga positiva de la amina terminal de la Lys65 con el oxígeno desprotonado del carboxilato del Glu3. Seguidamente otra interacción observada es la del oxígeno desprotonado del carboxilato de la Pro108 con el hidrógeno de una amina perteneciente al anillo imidazol de la His6. Esta interacción se describe como un ion-dipolo, ya que la carga negativa del oxígeno atrae al hidrógeno parcialmente positivo. Finalmente, la última interacción responsable de la unión entre ambas proteínas es la interacción pi-dipolo, donde los electrones pi del anillo aromático de la Tyr59 que interactúa con el carbono del carboxilato que se encuentra unido al carbono alfa del Glu3 debido a que este se encuentra parcialmente positivo.

4.4.7. Correlación de las simulaciones de acoplamiento molecular

Las simulaciones de acoplamiento molecular demostraron interacciones estables entre los fármacos y sus dianas, en donde se demostró que la estructura química del donepezilo le brinda una alta afinidad de -9.037 kcal/mol, a los residuos aromáticos de AChE favoreciendo su unión por medio de interacciones hidrofóbicas aromáticas a lo largo enzima sin unirse a la triada catalítica. Lo que demuestra su actividad como un inhibidor reversible. Además, el comportamiento fisicoquímico del donepezilo refuerza la estabilidad de dicha interacción ya que por su pka básico más fuerte posee un valor de 9.12, lo que indica que a pH fisiológico predomina su forma protonada favoreciendo las interacciones electrostáticas débiles presentes (Pi-sigma, Pi-alquilo y C-H). Así como su alta lipofilicidad y cantidad de anillos aromáticos favorece la interacción Pi-Pi. Estas mismas propiedades explican los aspectos relevantes de la farmacodinamia del donepezilo como por ejemplo su capacidad de atravesar BHE ^{55,109,110}.

Mientras que el aducanumab se unió al A β con una energía total de -562.8 REU lo cual representa una estructura muy estable para interactuar con la diana beta-amiloide y un ISC de -6.973 REU. Por medio de interacciones que son posibles gracias a la alta polaridad del aducanumab ya que su unión se da por medio de uniones electrostáticas (interacción iónica, ion-dipolo y Pi-dipolo). Además, se observa que el residuo Glu3 es el principal residuo de A β reconocido por el aducanumab haciendo posible su interacción. Finalmente, gracias a su perfil farmacocinético se demuestra la alta afinidad del aducanumab hacia él A β obtenidos en los ensayos in vitro se debe principalmente a la afinidad de interacción del fármaco con la diana más que voy su comportamiento cinético ¹¹¹.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

5.1.1. Desde una perspectiva comparativa entre ambos fármacos, los resultados de los perfiles fisicoquímicos y farmacocinéticos reflejan un comportamiento general adecuado coherente con su divergencia estructural no obstante estas características le proporcionan una mayor eficiencia al donepezilo para cruzar la BHE con respecto al aducanumab, demostrando que el aducanumab atraviesa deficientemente la BHE lo que genera una gran limitación para la efectividad del fármaco por lo que se concluye que su efectividad se debe principalmente a su alta afinidad por el péptido A β y que esta se puede mejorar con diversas técnicas que ayuden al aducanumab a superar sus limitaciones para atravesar la BHE.

5.1.2. Los ensayos *in vitro* recopilados evidenciaron que la afinidad y potencia del aducanumab es dependiente de la forma estructural del beta-amiloide siendo efectivo y altamente afín contra las formas agregadas de A β con mayor peso molecular (protofibrillas, fibrillas y placa A β) con valores de KD e IC50 en rangos picomolares y nanomolares de lo que se concluye que el aducanumab tiene la capacidad de unirse al A β si supera sus limitaciones farmacocinéticas mientras que los ensayos *in vitro* de donepezilo demostraron una alta afinidad de unión a la AChE en SNC pero sin actividad significativa en zonas periféricas lo que demuestra su efectividad mejorando su perfil de seguridad.

5.1.3. La simulación *in silico* entre el aducanumab y el A β evidenció que la unión se produce en la región N-terminal del A β principalmente por medio de interacciones electrostáticas coincidiendo con lo reportado en la literatura con una afinidad moderadamente alta en donde se obtuvo un total score de -562.8 y un ISC de -6.973 REU. Por otro lado, el donepezilo demostró que este actúa a lo largo de la cavidad enzimática de AChE por medio de un acoplamiento hidrofóbico y aromático con una afinidad de unión extremadamente alta de -9.037 kcal/mol.

5.1.4. Los resultados obtenidos demuestran que el donepezilo es un tratamiento sintomatológico eficaz de la EA, con buena permeabilidad en BHE y una estabilidad de unión elevada mientras que el aducanumab propone un enfoque innovador, pero con restricciones farmacocinéticas significativas.

5.2. Recomendaciones

5.2.1. El perfil farmacocinético del aducanumab demostró que este posee un bajo volumen de distribución, no obstante, la afinidad del fármaco hacia el A β muestra que su potencial se puede seguir explorando mediante ensayos adicionales.

5.2.2. Los estudios *in vitro* demuestran una alta afinidad y potencia del aducanumab hacia las formas agregadas de A β por lo que se recomienda realizar estudios *in vivo* y ensayos clínicos adicionales que permitan fortalecer la evidencia, así como evaluar la relación entre la depuración del A β con la mejora de la función cognitiva mediante sistemas biológicos más complejos que asemejan un contexto fisiológico más real.

5.2.3. Se sugiere complementar los resultados de acoplamiento molecular con ensayos de dinámica molecular para evaluar la estabilidad temporal de los complejos fármaco-diana, lo cual contribuiría a la interpretación de la eficacia de ambos fármacos.

5.2.4. Para futuras investigaciones, aducanumab propone un enfoque innovador, pero con restricciones farmacocinéticas, lo cual lo posiciona como un fármaco base para indagar los anticuerpos monoclonales respecto al tratamiento de EA.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez-Virgilio L, Reyes-Gutiérrez GS, Silva-Lucero M del C, López-Toledo G, Cárdenas-Aguayo M del C, Gómez-Virgilio L, et al. Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gaceta médica de México* [Internet]. agosto de 2022 [citado 1 de junio de 2025];158(4):244-51. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132022000400244
2. Demencia [Internet]. [citado 1 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Alzheimer's association [Internet]. [citado 1 de junio de 2025]. Datos y cifras sobre la enfermedad de Alzheimer. Disponible en: <https://www.alz.org/es-mx/alzheimer-demencia/datos-y-cifras#prevalencia>
4. ELMUNDO [Internet]. 2023 [citado 1 de junio de 2025]. Diagnostican a un chico de 19 años el caso de Alzhéimer más precoz jamás registrado. Disponible en: <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2023/02/16/63ee182021efa0054d8b459b.html>
5. Pan American Health Organization. La demencia en América Latina y el Caribe: prevalencia, incidencia, repercusiones y tendencias a lo largo del tiempo [Internet]. 2020 [citado 1 de junio de 2025]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57337/9789275326657_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Evans-Meza R, Bonilla-Carrión R, Salvatierra-Duran R, González-Picado L. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS. SALUD EN PERSPECTIVA 17 [Internet]. 2022 [citado 1 de junio de 2025]. Disponible en: <https://uh.ac.cr/file/download/8558>
7. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and future treatments in alzheimer disease: an update. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. enero de 2020 [citado 1 de junio de 2025];12:117957352090739. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1179573520907397>

8. Asociación costarricense de Alzheimer y otras demencias. Plan nacional para la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas, esfuerzos compartidos 2014-2024. [Internet]. 2024 [citado 1 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/Costa-Rica-National-Dementia-Plan.pdf>
9. Fornaguera Trías J, Segura Salas N, Montero Herrera B. Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada. *Neuroeje Edición* [Internet]. 2018 [citado 1 de junio de 2025]; 31(2): 5-19. Disponible en: <https://www.neuroeje.com/articulos/67.pdf>
10. Rubio F, Casino S. Prevalencia de la prescripción de fármacos en la enfermedad de Alzheimer y uso de la terapia combinada. *Rev. OFIL·ILAPHAR* [Internet]. 2023 [citado 1 de junio de 2025]; 33(1): 79-82. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ofil/v33n1/1699-714X-ofil-33-1-79.pdf>
11. Blaikie L, Kay G, Maciel P, Kong Thoo Lin P. Experimental modelling of Alzheimer's disease for therapeutic screening. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports* [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 1 de junio de 2025];5:100044. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772417422000164#sec11>
12. Alzheimer's disease international. La decisión de la FDA de aprobar un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer [Internet]. S.F. [citado 1 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/FDA-statement-on-aducanumab-ruling-Spanish.pdf>
13. Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *A&D Transl Res & Clin Interv* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 1 de junio de 2025];3(4):651-7. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/j.trci.2017.10.005>
14. Martínez M, Briones R, Cortés J. Metodología de la investigación para el área de la salud. 2a ed. México: McGraw-Hill; 2015.
15. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O'Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (Biib037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *A&D Transl Res & Clin Interv* [Internet]. septiembre de 2016 [citado 1 de

junio de 2025];2(3):169-76. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.trci.2016.06.002>

16. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open label. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. mayo de 2000 [citado el 1 de junio de 2025];10(3):195-203. Disponible en: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(00\)00067-5](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0924-977X(00)00067-5)

17. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)* [Internet]. junio de 2016 [citado 1 de junio de 2025];16(3):247-53. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5922703/pdf/clinmed-16-3-247.pdf>

18. Dal-Ré R. Aprobación del aducanumab para la enfermedad de Alzheimer en Estados Unidos: la claudicación de la ciencia. *Rev Neurol* [Internet]. 2021[citado 1 de junio de 2025]; 73: 296-7. Doi: 10.33588/rn.7308.2021378.

19. Abdallah AE. Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives. *RSC Adv* [Internet]. 3 de abril de 2024 [citado 2 de junio de 2025];14(16):11057-88. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/ra/d3ra08333k>

20. Ameen TB, Kashif SN, Abbas SMI, Babar K, Ali SMS, Raheem A. Unraveling Alzheimer's: the promise of aducanumab, lecanemab, and donanemab. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* [Internet]. 14 de junio de 2024 [citado 2 de junio de 2025];60(1):72. Disponible en: <https://ejnnpn.springeropen.com/articles/10.1186/s41983-024-00845-5>

21. Varadharajan A, Davis AD, Ghosh A, Jagtap T, Xavier A, Menon AJ, et al. Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease – A primer on FDA-approved drugs. *J Neurosci Rural Pract* [Internet]. 10 de noviembre de 2023 [citado 2 de junio de 2025];14(4):566-73. Disponible en: <https://ruralneuropractice.com/guidelines-for-pharmacotherapy-in-alzheimers-disease-a-primer-on-fda-approved-drugs/>

22. Huang LK, Kuan YC, Lin HW, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update. *Journal of Biomedical Science* [Internet]. 2

de octubre de 2023 [citado 2 de junio de 2025];30(1):83. Disponible en: [https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-023-00976-6#:~:text=La%20enfermedad%20de%20Alzheimer%20\(EA,cerebral%20causado%20por%20la%20EA.](https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-023-00976-6#:~:text=La%20enfermedad%20de%20Alzheimer%20(EA,cerebral%20causado%20por%20la%20EA.)

23. Angelova V, et al. Design, Synthesis, In Silico Studies and In Vitro Evaluation of New Indole- and/or Donepezil-like Hybrids as Multitarget-Directed Agents for Alzheimer's Disease. MDPI [Internet]. 2023 [citado 3 de junio de 2025]; 16(9): 2-41. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/9/1194>

24. Soderberg L, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. Neurotherapeutics [Internet]. 2023 [citado 3 de junio de 2025]; 20:195–206. Disponible en: [https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479\(23\)00115-0/fulltext](https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479(23)00115-0/fulltext)

25. Ali R, Gupta GD, Chawla PA. Aducanumab: A new hope in Alzheimer's disease. Health Sciences Review [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 3 de junio de 2025];4:100039. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772632022000289>

26. Rico Ferrete A. La controvertida aprobación por la food and drug administration (FDA) de Aducanumab contra el Alzheimer. [Tesis]. Universidad de Cantabria; 2022.

27. Martínez A, et al. Diseño relacional de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer: estudios QSAR y de acoplamiento molecular. Rev. Cubana Quím [Internet]. 2022 [citado 3 de junio de 2025]; 34(3): 369-402. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ind/v34n3/2224-5421-ind-34-03-369.pdf>

28. McCook A, et al. INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD COLINESTERASA COMO TERAPIA SINTOMÁTICA PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. Rev. CENIC Cienc. Biol [Internet]. 2023 [citado 3 de junio de 2025]; 54: 44-68. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rccb/v54/2221-2450-rccb-54-44.pdf>

29. Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q. Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Clinical

Neurology and Neurosurgery [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 8 de junio de 2025];213:107134. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846722000154?via%3Dihub>

30. Saleh MAA, Bloemberg JS, Elassaiss-Schaap J, de Lange ECM. Drug distribution in brain and cerebrospinal fluids in relation to ic50 values in aging and alzheimer's disease, using the physiologically based leicns-pk3. 0 model. Pharm Res [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 8 de junio de 2025];39(7):1303-19. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-022-03281-3>

31. Alzheimer`s association. Alzheimer`s disease facts and figures. Alzheimer`s & Dementia [Internet]. marzo de 2020 [citado 8 de junio de 2025];16(3):391-460. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alz.12068>

32. Madrasi K, Das R, Mohmmadabdul H, Lin L, Hyman BT, Lauffenburger DA, et al. Análisis sistemático in silico de fármacos clínicamente probados para reducir la acumulación de placa de beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer. Alzheimer's & Dementia [Internet]. Septiembre de 2021 [citado 8 de junio de 2025];17(9):1487-98. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12312>

33. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, 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. Alzheimer's Research & Therapy [Internet]. 12 de agosto de 2020 [citado 8 de junio de 2025];12(1):95. Disponible en: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00663-w>

34. Hernández Murillo MC. Análisis del modelado *in silico*, basado en la relación estructura-actividad como estrategia para la predicción de la actividad biológica de análogos de cúrcuma para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en el periodo de mayo a diciembre del 2024. [Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia]. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas; 2024.

35. Núñez Alanís JP. Carga de la enfermedad y mortalidad por Alzheimer y otras demencias en Costa Rica, 1990-2019. [Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía]. San José, Costa Rica: Universidad Hispanoamericana; 2021.
36. Salazar-Villanea M. Narrativa autobiográfica y reminiscencias en costarricenses con Alzheimer. *Revista Signos Estudios de Lingüística* [Internet]. 2 de marzo de 2020 [citado 8 de junio de 2025];53(102). Disponible en: <https://revistasignos.cl/index.php/signos/article/view/499>
37. Hernández Trejos D. Análisis comparativo de la efectividad del uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) como tratamiento para la enfermedad neurodegenerativa del Alzheimer. [Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia]. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas; 2020.
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]. noviembre de 2024 [citado 15 de junio de 2025];101:102481. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156816372400299X>
39. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules* [Internet]. 8 de diciembre de 2020 [citado 16 de junio de 2025];25(24):5789. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5789>
40. Aizpurua I, et al. Enfermedad de Alzheimer: puesta al día. *INFAC* [Internet]. 2024 [citado 16 de junio de 2025]; 32(7): 76-85. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2024/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_32_7_Alzheimer_es.pdf
41. Raskin J, Cummings J, Hardy J, Schuh K, Dean RA. Neurobiology of alzheimer's disease: integrated molecular, physiological, anatomical, biomarker, and cognitive dimensions. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. octubre de 2015 [citado 16 de junio de 2025];12(8):712-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384474/>

42. Mendoza Clavel E, Fong Estrada JA, Céspedes Moncada A, Mendoza Clavel E, Fong Estrada JA, Céspedes Moncada A. Panorámica histórica sobre el surgimiento y evolución del síndrome demencial. *MediSur* [Internet]. octubre de 2023 [citado 16 de junio de 2025];21(5):1092-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2023000501092&lng=es&nrm=iso&tlng=es
43. Nitrini R. The past, present and future of Alzheimer’s disease – part 1: the past. *Arq. Neuropsiquiatr* [Internet]. 2023 [citado 16 de junio de 2025]; 81: 1070–1076. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/anp/a/jPM5p9hCmWNdsMHDKwnpMkP/?format=pdf&lang=en>
44. Wu T, Lin D, Cheng Y, Jiang S, Riaz MW, Fu N, et al. Amyloid cascade hypothesis for the treatment of alzheimer’s disease: progress and challenges. *Aging and disease* [Internet]. 16 de noviembre de 2022 [citado 16 de junio de 2025];13(6):1745-58. Disponible en: <https://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2022.0412>
45. Bekdash, R.A. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer’s Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1273. <https://doi.org/10.3390/ijms22031273>
46. Bordoli P. El sistema limbico y las estructuras implicadas en las emociones. *Research gate* [Internet]. Julio de 2024 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/382424441_El_sistema_limbico_y_las_estructuras_implicadas_en_las_emociones
47. Sheikh M, Ammar M. Efficacy of 5 and 10 mg donepezil in improving cognitive function in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci* [Internet]. 22 de julio de 2024 [citado 1 de junio de 2025];18:1398952. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11298496/pdf/fnins-18-1398952.pdf>
48. Sutthapitaksakul L, Dass CR, Sriamornsak P. Donepezil: una revisión actualizada de los desafíos en el diseño de formas farmacéuticas. *Revista de ciencia*

y tecnología de administración de medicamentos [Internet]. junio de 2021 [citado 9 de octubre de 2025];63:102549. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S177322472100229X>

49. Pooladgar P, Sakhabakhsh M, Taghva A, Soleiman-Meigooni S. ¿Donepezil más allá de la enfermedad de Alzheimer? Una revisión narrativa de los potenciales terapéuticos del donepezilo en diferentes enfermedades. Irán J Pharm Res [Internet]. 16 de agosto de 2022 [citado 9 de octubre de 2025];21(1):e128408. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10024338/>

50. Rubio B, Cansino CS. Prevalencia de la prescripción de fármacos en la enfermedad de alzheimer y uso de la terapia combinada. Rev. OFIL-ILAPHAR [Internet]. 2023, [citado 10 de octubre de 2025]; 33(1): 79-82. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ofil/v33n1/1699-714X-ofil-33-1-79.pdf>

51. Torres A, Camargo L, López N. Aducanumab: una mirada dos años después de su aprobación. Biomédica [Internet]. 31 de mayo de 2024 [citado 10 de octubre de 2025];44(Sp. 1):42-6. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/6967>

52. Sánchez-Montoya E, Andresen M, Corrales R, Gallardo J, Noriega V, Weinstein-Oppenheimer CR. Caso de aducanumab ¿más esperanza que ciencia? : el caso de aducanumab. ¿Más esperanza que ciencia? ARS med [Internet]. 26 de agosto de 2021 [citado 10 de octubre de 2025];46(3):7-8. Disponible en: <https://arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/1826>

53. Bombón-Albán PE. El anticuerpo aducanumab en la enfermedad de Alzheimer. Neurol Arg [Internet]. 2 0 2 1 [citado 10 de octubre de 2025]; 13(3): 197–198. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-el-anticuerpo-aducanumab-enfermedad-alzheimer-S1853002821000586>

54. Hazegh Fetratjoo D, Kargar A, Noroozian M. Aducanumab: un levantamiento de esperanza con horizontes vagos. Revista Egipcia de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía [Internet]. 29 de junio de 2023 [citado 10 de octubre de 2025];59(1):85. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00684-w>

55. DrugBank. Donepezil. DrugBank. [Internet]. 2025. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00843>

56. DrugBank. Aducanumab. DrugBank. [Internet]. 2025. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12274>
57. PubChem. Donepezil [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3152>
58. Carey F.A, Giuliano R.M. Química Orgánica. 9^a ed. México: McGraw-Hill; 2014.
59. Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL. Acetilcolinesterasa: De la estructura 3D a la función. *Chemico-Biological Interactions* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 14 de noviembre de 2025];187(1-3):10-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279710000669>
60. Arndt JW. Aducanumab apo fab: 6cncr [Internet]. 2018 [citado 15 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://www.wwpdb.org/pdb?id=pdb_00006cncr
61. Sharma A, Rudrawar S, B. Bharate S, R. Jadhav H. Recent advancements in the therapeutic approaches for Alzheimer's disease treatment: current and future perspective. *RSC Medicinal Chemistry* [Internet]. 2025 [citado 25 de septiembre de 2025];16(2):652-93. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/md/d4md00630e>
62. Carrasco-Yalan. Anticuerpos monoclonales. *Diagnostico* [Internet]. 2021 [citado 25 de septiembre de 2025]; 60(4): 204-212. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/357725179_Anticuerpos_monoclonales
63. Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical stability of monoclonal antibodies: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. enero de 2020 [citado 26 de septiembre de 2025];109(1):169-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354919305064>
64. Arndt JW, Qian F, Smith BA, Quan C, Kilambi KP, Bush MW, et al. Bases estructurales y cinéticas de la selectividad de aducanumab por formas agregadas de β -amiloide. *Representante de ciencia* [Internet]. 23 de abril de 2018 [citado 14 de noviembre de 2025];8(1):6412. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-24501-0>

65. Malik R, Kamble G. PHYSICOCHEMICAL PROPERTY OF DRUG MOLECULES WITH RESPECT TO DRUG ACTIONS. J.Bio.Innov [Internet]. enero 2023 [citado 10 de octubre de 2025]; 12(1): 208-212. Disponible en: https://www.jbino.com/docs/Issue01_20_2023.pdf
66. Karlgren M, Bergström CAS. Cómo las propiedades fisicoquímicas de los fármacos afectan su metabolismo y depuración. En: Wilson AGE, editor. Nuevos Horizontes en Metabolismo Predictivo de Fármacos y Farmacocinética [Internet]. The Royal Society of Chemistry; 2015 [citado el 10 de octubre de 2025]. págs. 1-26. Disponible en: <https://books.rsc.org/books/book/1092/chapter/910517/How-Physicochemical-Properties-of-Drugs-Affect>
67. Brunton, Laurence L., Hilal-Dandan, Randa and Knollmann, Björn C. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. decimotercera edición en español por: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V. Mexico. 2019.
68. Ward SE, Davis A, editores. Propiedades fisicoquímicas. En: Manual de química medicinal [Internet]. 2ª ed. La Real Sociedad de Química; 2023 [citado 10 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://books.rsc.org/books/monograph/2061/chapter-abstract/6376976/>
69. Thomas G. Medicinal Chemistry: An introduction [Internet]. Sons JW&., editor. 2011. Disponible en: https://books.google.es/books?id=Qe9lsbfM_m0C&dq=Medicinal+chemistry+an+introduction&lr=&hl=es&source=gbs_navlinks_s
70. Ibrahim ZY, Uzairu A, Shallangwa GA, Abechi SE. Predicciones farmacocinéticas y estudios de acoplamiento de inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa de Plasmodium falciparum (Pfdhodh) diseñados con triazolopirimidinas basadas en arilamina sustituida. Futur J Pharm Sci [Internet]. Diciembre de 2021 [citado el 10 de octubre de 2025];7(1):133. Disponible en: <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-021-00288-2>
71. Jinez Sorroza D, Jinez Sorroza HE, Jinez Sorroza BE, Sorroza Rojas NA, Iglesias Méndez I, Álvarez Pacheco LG. FARMACOLOGÍA MÉDICA

TEORÍA Y CONCEPTOS [Internet]. 1ª ed. Ecuador: Mawil Publicaciones; 2018 [citado 10 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://mawil.us/wp-content/uploads/2019/07/FARMACOLOGIA.pdf>

72. Escuela de Pacientes SEFH [Internet]. [citado 10 de octubre de 2025]. Listado de medicamentos. Disponible en: <https://www.sefh.es/escuela-de-pacientes-listado-medicamentos.php>

73. Duconge-Soler J, Mangas Sanjuan V, Reynaldo Fernández G. Conceptos y aplicaciones de los parámetros farmacocinéticos: Una guía para el salón de clases. J Pharm Pharmacogn Res [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 10 de octubre de 2025];11(1):160-78. Disponible en: <https://jppres.com/jppres/parametros-farmacocineticos-en-el-salon-de-clases/>

74. Al-Mohaya M, Mesut B, Kurt A, Çelik YS. Enfoques in silico que se utilizan en farmacia. J Appl Pharm Sci [Internet]. 2024 [citado 10 de octubre de 2025]; Disponible en: https://japsonline.com/abstract.php?article_id=4213&sts=

75. Vega-Mejía RD, Jiménez-Marcano JG, Ortiz-Cruz MV, Vega-Mejía RD, Jiménez-Marcano JG, Ortiz-Cruz MV. Ensayos in vitro para cuantificar la actividad biológica de citocinas. Revista Tecnología en Marcha [Internet]. junio de 2022 [citado 10 de octubre de 2025];35(2):152-66. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0379-39822022000200152&lng=en&nrm=iso&tlng=es

76. San Román Del Barrio L. Desarrollo de nuevos fármacos: desde la invención a la Farmacia [Internet]. 1ª ed. Salamanca, España: Universidad de Salamanca; 2013 [citado 10 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.usal.es/files/Leccion_Inaugural_2013-2014.pdf

77. Hernández Saavedra NY. ¿Esferoides, organoides? Cultivos celulares en dos y tres dimensiones, usos y aplicaciones. 1 de mayo de 2024 [citado 20 de octubre de 2025]; Disponible en: <https://zenodo.org/doi/10.5281/zenodo.11177593>

78. Józsa L, Nemes D, Pető Á, Kósa D, Révész R, Bácskay I, et al. Opciones y técnicas recientes para evaluar la biodisponibilidad mejorada: métodos in vitro y ex vivo. Productos farmacéuticos [Internet]. 4 de abril de 2023 [citado 10 de

octubre de 2025];15(4):1146. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10144798/>

79. Wang L, Hu D, Xu J, Hu J, Wang Y. Modelo complejo in vitro: un modelo transformador en el desarrollo de fármacos y la medicina de precisión. *Clin Transl Sci* [Internet]. 1 de febrero de 2024 [citado 10 de octubre de 2025];17(2):e13695. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10828975/>

80. MarÉchal E. Medición de la bioactividad: ki, ic50 y ec50. En: Marechal E, Roy S, Lafanechère L, editores. *Quimiogenómica y genética química* [Internet]. Berlín, Heidelberg: Springer Berlín Heidelberg; 2011 [citado 10 de octubre de 2025]. pag. 55-65. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-19615-7_5

81. Lyskov S, Gray JJ. El servidor RosettaDock para el acoplamiento proteína-proteína local. *Investigación sobre ácidos nucleicos* [Internet]. 19 de mayo de 2008 [citado 14 de noviembre de 2025];36(Web Server):W233-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkn216>

82. Vieira TF, Sousa SF. Comparación de autodock y vina en la discriminación de ligando/señuelo para la detección virtual. *Ciencias Aplicadas* [Internet]. 25 de octubre de 2019 [citado 14 de noviembre de 2025];9(21):4538. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3417/9/21/4538>

83. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Mejora de la velocidad y precisión del acoplamiento molecular mediante una nueva función de puntuación, optimización eficiente y multihilo. *J Comput Chem* [Internet]. 30 de enero de 2010 [citado 14 de noviembre de 2025];31(2):455-61. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.21334>

84. Alford RF, Leaver-Fay A, Jeliazkov JR, O'Meara MJ, DiMaio FP, Park H, et al. The rosetta all-atom energy function for macromolecular modeling and design. *J Chem Theory Comput* [Internet]. 13 de junio de 2017 [citado 14 de noviembre de 2025];13(6):3031-48. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jctc.7b00125>

85. Azuero A. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. Revista Arbitrada Interdisciplinaria KOINONIA[Internet]. 2024 [citado 16 de junio de 2025]; 1(8): 110-124. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/334595342_Significatividad_del_marco_metodologico_en_el_desarrollo_de_proyectos_de_investigacion

86. Hernandez-Sampieri R, Mendoza Torres C. Metodología de la investigación, las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta [Internet]. 1ª ed. México: McGRAW-HILL; 2018 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: https://campusvirtual.icap.ac.cr/pluginfile.php/228542/mod_resource/content/1/SampieriLasRutas.pdf

87. Haro Sarango AF, Chisag Pallmay ER, Sarzosa Ruiz JP, Caicedo Pozo JE. Tipos y clasificación de las investigaciones. Redilat [Internet]. 2024 [citado 16 de junio de 2025]; 5(2): 956 – 966. Disponible en: <https://doi.org/10.56712/latam.v5i2.1927>

88. Iranifrad E y Latifnejad R. Comparative Research: An Old Yet Unfamiliar Method. Journal of Midwifery and Reproductive health [Internet]. 2022 [citado 16 de junio de 2025]; 10(3): 3317-3318. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/362847621_Comparative_Research_An_Old_Yet_Unfamiliar_Method

89. Jaén García LF. Fuentes de información para la investigación en Archivística y Bibliotecología. 1ª ed. Editorial UCR, editor. Editorial de la Universidad de Costa Rica; 2019.

90. Talevi A, Quiroga P y Ruiz ME. Procesos biofarmacéuticos. Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. 1a ed. Argentina: Universidad de la plata; 2016.

91. Kralj S, Jukič M, Bren U. Molecular filters in medicinal chemistry. Encyclopedia [Internet]. 18 de abril de 2023 [citado 3 de octubre de 2025];3(2):501-11. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2673-8392/3/2/35>

92. Gaohua L, Miao X, Dou L. Interacción del pH fisiológico y el pKa químico en el marco del modelado farmacocinético fisiológico de la absorción,

distribución, metabolismo, excreción y toxicidad de fármacos. Opinión de expertos sobre metabolismo y toxicología de fármacos [Internet]. 2 de septiembre de 2021 [citado el 24 de octubre de 2025];17(9):1103-24. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425255.2021.1951223>

93. Tang Y, Cao Y. Modeling pharmacokinetics and pharmacodynamics of therapeutic antibodies: progress, challenges, and future directions. *Pharmaceutics* [Internet]. 21 de marzo de 2021 [citado el 24 de octubre de 2025]; 13(3): 422. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8003994/>

94. Datta-Mannan A. Mecanismos que influyen en la farmacocinética y disposición de anticuerpos monoclonales y péptidos. *Metabolismo y disposición de fármacos* [Internet]. octubre de 2019 [citado el 24 de octubre de 2025];47(10):1100-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090955624077973>

95. Casellas Gibert M , Padullés Zamora N, Santacana Juncosa E, Padullés Zamora A, Colom Codina H. Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales. *El Farmacéutico Hospitales* [Internet]. 2019 [citado el 24 de octubre de 2025]; 215: 15-21. Disponible en: <https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/175307/1/698401.pdf>

96. Makarian M, Gonzalez M, Salvador SM, Lorzadeh S, Hudson PK, Pecic S. Synthesis, kinetic evaluation and molecular docking studies of donepezil-based acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Molecular Structure* [Internet]. 5 de enero de 2022 [citado 27 de septiembre de 2025];1247:131425. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286021015532>

97. Jeremic D, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Research Reviews* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 10 de julio de 2025];72:101496. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163721002439>

98. Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. La barrera hematoencefálica: estructura, regulación y administración de fármacos. *Sig Transduct Target Ther* [Internet]. 25 de mayo de 2023 [citado 28 de noviembre de 2025];8(1):217. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01481-w>

99. Altıntop MD, Sağlık Özkan BN, Özdemir A. Design, synthesis, and evaluation of new pyrazolines as small molecule inhibitors of acetylcholinesterase. ACS Omega [Internet]. 23 de julio de 2024 [citado 27 de septiembre de 2025];9(29):31401-9. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.3c10490>
100. Hussain R, Ullah H, Rahim F, Sarfraz M, Taha M, Iqbal R, et al. Multipotent cholinesterase inhibitors for the treatment of alzheimer's disease: synthesis, biological analysis and molecular docking study of benzimidazole-based thiazole derivatives. Molecules [Internet]. 18 de septiembre de 2022 [citado 27 de septiembre de 2025];27(18):6087. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/18/6087>
101. Redman RR, Mackenzie H, Dissanayake KN, Eddleston M, Ribchester RR. Donepezil inhibits neuromuscular junctional acetylcholinesterase and enhances synaptic transmission and function in isolated skeletal muscle. British J Pharmacology [Internet]. diciembre de 2022 [citado 27 de septiembre de 2025];179(24):5273-89. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15940>
102. Gondal HY, Tariq S, Akhter S, Raza AR, Rehman MF ur, Rubab SL. Synthesis, characterization, and in vitro anti-cholinesterase screening of novel indole amines. RSC Adv [Internet]. 3 de enero de 2023 [citado 27 de septiembre de 2025];13(2):1203-15. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/ra/d2ra05105b>
103. Patel AB. Método colorimétrico simple y rápido para la determinación de la actividad de la colinesterasa en eritrocitos y plasma, y comparación con el método estándar de Ellman. Public Health Toxicol [Internet]. 28 de septiembre de 2023 [citado 5 de noviembre de 2025];3(3):1-10. Disponible en: <https://www.publichealthtoxicology.com/Simple-and-rapid-colorimetric-method-for-determination-of-erythrocyte-and-plasma,172229,0,2.html>
104. Lannfelt L, Söderberg L, Laudon H, Sahlin C, Johannesson M, Nygren P, et al. P4-704: ban2401 shows stronger binding to soluble aggregated amyloid-beta species than aducanumab. Alzheimer's & Dementia [Internet]. julio de 2019

[citado 27 de septiembre de 2025];15(7S_Part_31). Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2019.09.068> (TABLA 2 RES 2)

105. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* [Internet]. enero de 2023 [citado 27 de septiembre de 2025];20(1):195-206. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/364374781_Lecanemab_Aducanumab_and_Gantenerumab_-_Binding_Profiles_to_Different_Forms_of_Amyloid-Beta_Might_Explains_Efficacy_and_Side_Effects_in_Clinical_Trials_for_Alzheimer's_Disease

106. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Non-clinical review(s) 1: Memorandum. Application number 761178Orig1s000. Junio de 2021 [citado 27 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000PharmR.pdf

107. Wang Z, Jin M, Hong W, Liu W, Reczek D, Lagomarsino VN, et al. Learnings about A β from human brain recommend the use of a live-neuron bioassay for the discovery of next generation Alzheimer's disease immunotherapeutics. *acta neuropathol commun* [Internet]. 10 de marzo de 2023 [citado 27 de septiembre de 2025];11(1):39. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01511-2>

108. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. *Harper bioquímica ilustrada*. 30ª ed. China: McGraw-Hill; 2016.

109. Bugnon M, Röhrig UF, Goullieux M, Perez MAS, Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissDock 2024: mejoras importantes para el acoplamiento de moléculas pequeñas con Attracting Cavities y AutoDock Vina. *Nucleic Acids Res*. 2024

110. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: Nuevos métodos de acoplamiento, campo de fuerza ampliado y enlaces de Python. *J. Chem. Inf. Model.*, 2021

111. O'Meara MJ, Leaver-Fay A, Tyka MD, Stein A, Houlihan K, DiMaio F, et al. Combined covalent-electrostatic model of hydrogen bonding improves

structure prediction with rosetta. *J Chem Theory Comput* [Internet]. 10 de febrero de 2015 [citado 14 de noviembre de 2025];11(2):609-22. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ct500864r>

112. Kiriya A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of donepezil: from animal models to human applications. *J Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2024 [citado 3 de julio de 2025]; 15(4): 1-4. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-characteristics-of-donepezil-from-animal-models-to-human-applications.pdf> .

113. Haddad HW, Malone GW, Comardelle NJ, Degueure AE, Kaye AM, Kaye AD. Aducanumab, a novel anti-amyloid monoclonal antibody, for the treatment of alzheimer's disease: a comprehensive review. *Health Psychol Res* [Internet]. [citado 3 de julio de 2025];10(1):31925. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9346954/>

114. Toda Y, Iwatsubo T, Nakamura Y, Matsuda N, Miyata M, Jin M, et al. Japanese subgroup analyses from emerge and engage, phase 3 clinical trials of aducanumab in patients with early alzheimer's disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* [Internet]. octubre de 2024 [citado 10 de julio de 2025];11(5):1260-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2274580724006551>

115. Tariot PN, Braeckman R, Oh C. Comparison of steady-state pharmacokinetics of donepezil transdermal delivery system with oral donepezil. *JAD* [Internet]. 25 de octubre de 2022 [citado 10 de julio de 2025];90(1):161-72. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JAD-220530>

116. Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics* [Internet]. mayo de 2023 [citado 10 de julio de 2025];23(3):512-22. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/psyg.12944>

117. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating

aducanumab in patients with early alzheimer disease. JAMA Neurol [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 10 de julio de 2025];79(1):13. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2786606>

118. Ebell MH, Barry HC, 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]. enero de 2024 [citado 10 de julio de 2025];22(1):50-62. Disponible en: <http://www.annfammed.org/lookup/doi/10.1370/afm.3050>

119. Wu W, Ji Y, Wang Z, Wu X, Li J, Gu F, et al. The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Med Res [Internet]. 28 de noviembre de 2023 [citado 10 de julio de 2025];28(1):544. Disponible en: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-023-01512-w>

120. Chen Y, Lai M, Tao M. Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer's disease drugs: A meta-analysis and systematic review. Medicine [Internet]. 19 de abril de 2024 [citado 10 de julio de 2025];103(16):e37799. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000037799>

121. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. Ageing Research Reviews [Internet]. julio de 2021 [citado 10 de julio de 2025];68:101339. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163721000866>

122. Chen T, O'Gorman J, Castrillo-Viguera C, Rajagovindan R, Curiale GG, Tian Y, et al. Results from the long-term extension of PRIME: A randomized Phase 1b trial of aducanumab. Alzheimer's & Dementia [Internet]. mayo de 2024 [citado 10 de julio de 2025];20(5):3406-15. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13755>

123. Jeremic D, Navarro-Lopez JD, Jimenez-Diaz L. Clinical benefits and risks of anti-amyloid antibodies in sporadic alzheimer disease: systematic review and

network meta-analysis with a web application. *J Med Internet Res* [Internet]. 7 de abril de 2025 [citado 10 de julio de 2025];27:e68454. Disponible en: <https://www.jmir.org/2025/1/e68454>

124. Cummings J, Cohen S, Murphy J, Brothers HM, Nejati M, Forrester F, et al. Evaluation of cognitive, functional, and behavioral effects observed in EMERGE, a phase 3 trial of aducanumab in people with early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. junio de 2025 [citado 10 de julio de 2025];21(6):e70224. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.70224>

125. Aljehani NS, Al-Gunaid ST, Hobani AH, Alhinti MF, Khubrani YA, Abu-Hamoud LM, et al. Ultrasound blood-brain barrier opening and aducanumab in alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* [Internet]. 28 de agosto de 2024 [citado 10 de julio de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/285778-ultrasound-blood-brain-barrier-opening-and-aducanumab-in-alzheimers-disease-a-systematic-review-and-meta-analysis>

126. Mostafa A, Tiu S, Khan F, Baig NA. The efficacy of anti-amyloid monoclonal antibodies in early alzheimer's dementia: a systematic review. *Annals of Indian Academy of Neurology* [Internet]. mayo de 2025 [citado 10 de julio de 2025];28(3):333-43. Disponible en: https://journals.lww.com/10.4103/aian.aian_547_24

127. Esquer A, Blanc F, Collongues N. Immunotherapies targeting amyloid and tau protein in alzheimer's disease: should we move away from diseases and focus on biological targets? A systematic review and expert opinion. *Neurol Ther* [Internet]. diciembre de 2023 [citado 10 de julio de 2025];12(6):1883-907. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40120-023-00541-1>

128. DiStefano MJ, Alexander GC, Polsky D, Anderson GF. Public opinion regarding U.S. Food and Drug Administration approval of aducanumab and potential policy responses: A nationally representative survey. *J American Geriatrics Society* [Internet]. junio de 2022 [citado 10 de julio de 2025];70(6):1685-94. Disponible en: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.17692>

129. 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]. diciembre de 2022 [citado 10 de julio de 2025];178(10):999-1010. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378722007871>
130. Hsu CW, Hsu TW, Kao YC, Lin YH, Thompson T, Carvalho AF, et al. 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. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* [Internet]. mayo de 2025 [citado 10 de julio de 2025];100195. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2274580725001402>
131. Salloway S, Pain A, Lee E, Papka M, Ferguson MB, Wang H, et al. TRAILBLAZER-ALZ 4: A phase 3 trial comparing donanemab with aducanumab on amyloid plaque clearance in early, symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. mayo de 2025 [citado 10 de julio de 2025];21(5):e70293. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.70293>
132. Chundu UC, Thiriveedhi SR, Bhatti C, Mupparaju JS, Otinashvili N, Gelishvili E. A systematic review of the efficacy and safety of anti-amyloid monoclonal antibodies in alzheimer's disease. *Cureus* [Internet]. 4 de junio de 2025 [citado 10 de julio de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/368193-a-systematic-review-of-the-efficacy-and-safety-of-anti-amyloid-monoclonal-antibodies-in-alzheimers-disease>
133. Shahid K, Tamene Y, Mody SP, Sadiq KO, Shivakumar YM, Burra E, et al. Comparative study of safety and efficacy of angiotensin-receptor blockers and anti amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of alzheimer's disease: a systematic review. *Cureus* [Internet]. 23 de agosto de 2023 [citado 10 de julio de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/175756-comparative-study-of-safety-and-efficacy-of-angiotensin-receptor-blockers-and-anti-amyloid--monoclonal-antibodies-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-a-systematic-review>

134. Dibacto REK, Ngoumen DJN, Ella FA, Nanhah JVK, Ambamba BDA, Hagbe PV, et al. In vitro anticholinesterase potential of some spices consumed in Cameroon and their protective effects on hydrogen peroxide-mediated oxidative stress damage in SK-N-SH cells. *IBRO Neuroscience Reports* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 10 de julio de 2025];13:107-13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S266724212200046X>

135. Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of aducanumab in the treatment of alzheimer's disease: challenges and opportunities. *CIA* [Internet]. mayo de 2022 [citado 10 de julio de 2025];Volume 17:797-810. Disponible en: <https://www.dovepress.com/role-of-aducanumab-in-the-treatment-of-alzheimers-disease-challenges-a-peer-reviewed-fulltext-article-CIA>

136. Verma A, Rosi, Sharma P (2023) A Systemic Review on Aducanumab and Lecanumab in the Development of ARIA in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Pharmacol.* 13:393. Disponible en: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/a-systemic-review-on-aducanumab-and-lecanumab-in-the-development-of-aria-in-alzheimers-disease.pdf>

137. Yang CH, Li CW, Sie YY, Chen LC, Yuan YH, Hou WC. Antioxidant, anti-acetylcholinesterase, and anti-amyloid- β peptide aggregations of hispolon and its analogs in vitro and improved learning and memory functions in scopolamine-induced ICR mice. *Bot Stud* [Internet]. 18 de diciembre de 2024 [citado 10 de julio de 2025];65(1):38. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40529-024-00443-x>

138. Rawat K, Tewari D, Bisht A, Chandra S, Tiruneh YK, Hassan HM, et al. Identification of AChE targeted therapeutic compounds for Alzheimer's disease: an in-silico study with DFT integration. *Sci Rep* [Internet]. 5 de diciembre de 2024 [citado 11 de julio de 2025];14(1):30356. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81285-2>

139. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early alzheimer's disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* [Internet]. abril de 2022 [citado 11

de julio de 2025];9(2):197-210. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2274580724003327>

140. Torres A, Camargo L, López N. Aducanumab: una mirada tras dos años de su aprobación. *Biomédica*. 2024;44. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/378215459_Aducanumab_una_mirada_tras_dos_anos_de_su_aprobacion

ANEXO A

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Kiryama A/ J Drug Metab Toxicol/ 2024.	11 2	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Donepezil: From Animal Models to Human Applications.	Revisión bibliográfica	3	No aplica	Revisión de estudios que se han realizado con anterioridad.	El donepezilo se distribuye significativamente en hígado (donde se metaboliza principalmente), glándulas suprarrenales, corazón y cerebro (atravesando rápidamente la BHE). El 6-O-desmetildonepezilo es su metabolito primario, siendo estos procesados principalmente por las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Además en humanos se ha demostrado una farmacocinética lineal dependiente de la dosis y una vida media de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>aproximadamente 80 horas.</p> <p>Se han revelado distintas características farmacocinéticas del donepezilo en animales de experimentación y seres humanos no obstante los resultados proporcionan conocimientos fundamentales para las aplicaciones humanas y ofrecen información valiosa para futuros análisis PK/PD.</p>
Haddad H, et al/ Health Psychol Research/ 2022.	11 3	Aducanumab, a Novel Anti-Amyloid Monoclonal Antibody, for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review	Revisión narrativa	5	No aplica	Realizaron una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed de estudios relacionados con el tema del aducanumab para la EA,	Aducanumab alcanza su beneficio clínico máximo en torno a los 5 meses de uso debido a su larga semivida, aunque existen otras variables que pueden

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>utilizando las siguientes palabras clave: AD, aducanumab, Aduhelm, demencia, ensayos clínicos, Emerge, Engage.</p>	<p>influir en este periodo como la carga amiloide individual, el genotipo APOE ε4, la edad y la gravedad de la enfermedad. Finalmente su efecto se obtiene mediante la reducción de las placas de Aβ y el restablecimiento de permeabilidad neuronal al calcio.</p>
Muralidharan K, et al/ CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology/ 2021.	72	Population pharmacokinetics and standard uptake value ratio of aducanumab, an amyloid plaque-removing agent, in patients with Alzheimer's disease	Estudio observacional retrospectivo	5	Pacientes de cinco estudios clínicos (tres de fase I y dos de fase III)	Este artículo describe la relación entre la farmacocinética poblacional (PopPKs) y la farmacocinética-farmacodinámica (PKs-PDs) de aducanumab utilizando datos de estudios clínicos de fase I a III, con el índice de valor de captación	Se identificaron el peso y el sexo como covariables en CL explicando entre el 15% y el 30% de la variabilidad general, mientras que el peso, el sexo y la raza como covariables en el volumen central y periférico de distribución.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>estándar (SUVR) utilizado como un marcador de PD. En los estudios clínicos, aducanumab se administró por vía intravenosa ya sea como una dosis única de 0,3 a 60 mg/kg o como dosis múltiples de 1, 3, 6 o 10 mg/kg cada 4 semanas. También se evaluó un régimen de titulación con dosis de mantenimiento de 3, 6 o 10 mg/kg. La PK de aducanumab se caracterizó con un modelo de dos compartimentos con eliminación de primer orden.</p>	<p>Además se determinó que la vida media estimada de aducanumab fue de aproximadamente 24,8 días.</p> <p>En cuanto al modelo PopPK-PD, se confirma su consistencia con el mecanismo de acción de aducanumab en la eliminación de Aβ.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Toda Y, et al/ J Prev Alz Dis/ 2024.	114	Japanese Subgroup Analyses from EMERGE and ENGAGE, Phase 3 Clinical Trials of Aducanumab in Patients with Early Alzheimer's Disease.	Ensayo clínico	1	Pacientes entre 50 y 85 años con patología amiloide confirmada que cumplían los criterios clínicos de deterioro cognitivo leve debido a EA o demencia leve por EA, en Japón.	EMERGE y ENGAGE fueron dos estudios globales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de fase 3 de aducanumab en pacientes con EA temprana.	Los resultados de los análisis del subgrupo japonés fueron generalmente consistentes con los de la población general del estudio en todos los criterios de valoración, mientras que se observó un menor peso corporal medio (kg) y una menor proporción de portadores de ApoE ε4 en la población del subgrupo japonés. Se observó un efecto del tratamiento a favor de aducanumab en los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios en la semana 78 en EMERGE, pero no en ENGAGE. La incidencia de ARIA fue generalmente menor en el

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							subgrupo japonés en comparación con la población general. Se observó una disminución robusta dependiente de la dosis en los niveles de beta amiloide.
Tariot PN, et al/ Journal of Alzheimer's Disease/ 2022.	11 5	Comparison of Steady-State Pharmacokinetics of Donepezil Transdermal Delivery System with Oral Donepezil.	Ensayo clínico	1	Voluntarios sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 18 y los 55 años, un índice de masa corporal de 18-32 kg/m ² , un peso corporal de 60-100 kg.	Estudio abierto, aleatorizado y cruzado con participantes sanos de 18 a 55 años. Todos los participantes recibieron donepezilo 5 mg/día transdérmico (TDS) durante el periodo 1 de 5 semanas, seguido de 10 mg/día TDS o donepezilo oral 10 mg/día en el periodo 2 de 5 semanas; los tratamientos se intercambiaron en el Periodo 3. La	El donepezilo transdérmico es bioequivalente al donepezilo oral en estado estacionario y la incidencia general de eventos adversos fue similar en los distintos tratamientos, no obstante el donepezilo oral se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y del sistema nervioso

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						bioequivalencia se evaluó en estado estacionario en la Semana 5.	
Rahman A, et al/ Psychogeriatrics/ 2023.	11 6	Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review.	Revisión sistemática	3	No aplica	Revisión sistemática según las directrices PRISMA.	El aducanumab ha sido el primer fármaco dirigido al sello patológico de la EA y ha reducido eficazmente la progresión clínica de la enfermedad sin embargo sólo fue eficaz en las fases leves o iniciales de la EA.
Salloway S, et al/ JAMA Neurol/ 2022.	11 7	Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease.	Análisis secundario de ECA	1	No aplica	Análisis secundario de los datos de los ensayos EMERGE y ENGAGE, dos ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos, que compararon el tratamiento con	425 de 1029 pacientes (41,3%) experimentaron ARIA, siendo 14 pacientes de estos casos graves. El edema ARIA (ARIA-E) fue el evento adverso más común representando un 35,2%, y en un 72,7% de los casos ocurrieron dentro de las

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						aducanumab en dosis bajas y altas con placebo en participantes de 348 centros de 20 países. Se utilizó resonancia magnética cerebral para monitorear a los pacientes en busca de ARIA.	primeras 8 dosis de aducanumab. Los síntomas asociados más comunes fueron: cefalea, confusión, mareos y náuseas.
Ebell MH, et al/ Ann Fam Med/ 2024.	118	Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Metaanálisis	1	No aplica	Los investigadores realizaron una búsqueda en PubMed, Cochrane CENTRAL y en cinco registros de ensayos clínicos. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que comparaban un anticuerpo monoclonal con placebo a una dosis consistente con la utilizada en ensayos de fase 3 o para la	Los investigadores obtuvieron un total de 19 publicaciones en donde evaluaron 8 anticuerpos anti amiloide y se observaron pequeñas mejoras con respecto al placebo en la puntuación de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS)-Cog-11 a -14, no obstante, estas mejoras están muy por debajo de la MCID

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						aprobación FDA. Los estudios debían reportar al menos un beneficio o daño clínicamente relevante.	para cada resultado.
Wu W, et al/ Eur J Med Res/ 2023.	119	The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Metaanálisis	1	No aplica.	Búsqueda sistemática en PubMed, Embase y la Biblioteca Cochrane para identificar estudios relevantes publicados antes de mayo de 2023 y se analizaron las diferencias de medias estándar (DME) o la razón de probabilidades (OR).	Los anticuerpos monoclonales anti-A β aprobados por la FDA mostraron mejoras estadísticamente significativas en los resultados clínicos. Además, aumentaron las proporciones de A β 1-42 en el líquido cefalorraquídeo y A β 42/40 en plasma, disminuyendo la P-Tau en líquido cefalorraquídeo al igual que la p-tau181 plasmática.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Chen Y, et al/ medicine/ 2024.	120	Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer's disease drugs: A meta-analysis and systematic review.	Metaanálisis	1	No aplica.	Los autores obtuvieron ensayos clínicos con aleatorización, control con placebo y doble ciego sobre inhibidores de la colinesterasa, memantina y GV-971. El análisis estadístico se realizó con el software Review Manager versión 5.4. También se realizó acoplamiento molecular para evaluar los resultados.	Todos los fármacos mejoraron la función cognitiva, con un valor de efecto que osciló entre -1,23 (IC del 95 %: -2,17 a -0,30) para 20 mg de memantina y -3,29 (IC del 95 %: -4,14 a -2,45) para 32 mg de galantamina. Aunque 32 mg de galantamina y GV-971 no mejoraron la escala de Impresión Global de Cambio de los médicos, otros fármacos mostraron resultados significativos en comparación con placebo. En NPI, solo 10 mg de donepezilo y 24 mg de galantamina tuvieron efectos de mejora. En ADCS/ADL, solo 20 mg de memantina y 900 mg

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							de GV-971 no tuvieron una diferencia significativa con respecto al placebo. Donepezilo 5 mg y GV-971 900 mg no aumentan las tasas de retirada del fármaco debido a diversas razones o reacciones adversas en comparación con el placebo. Donepezilo demostró una unión superior a la proteína y mostró una mayor eficacia en comparación con otros fármacos.
Jeremic D, et al/ Ageing Research Reviews/ 2021.	97	Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review.	Revisión sistemática	3	No aplica.	El estudio recopila y analiza información de las bases de datos PubMed y Google Scholar a partir de 2014 hasta 2021.	Aducanumab se une específicamente a oligómeros y fibrillas de A β 42, induciendo activación microglial y fagocitosis. En un ensayo de fase III (EMERGE)

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							mostró reducción de placas y un efecto positivo en la cognición, mientras que otro (ENGAGE) no.
Avgerinos KI, et al/ Ageing Research Reviews/ 2021.	12 1	Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease.	Metaanálisis	1		Se buscaron ECA de fase III en Pubmed, Web of Science, ClinicalTrials.gov y literatura gris y se realizaron metanálisis de efectos aleatorios.	Los anticuerpos monoclonales contra A β indujeron mejoras clínicas con efectos pequeños, el evento adverso característico fue un aumento del riesgo de ARIA. Finalmente entre los fármacos individuales, Aducanumab produjo los efectos más favorables, seguido de Solanezumab.
Chen T, et al/ Alzheimers Dement/ 2024.	12 2	Results from the long-term extension of PRIME: A randomized Phase 1b trial of aducanumab.	Ensayo clínico	1	Personas con enfermedad de Alzheimer (EA) prodrómica o demencia leve por	Ensayo clínico de fase 1b, doble ciego y aleatorizado de aducanumab. Durante un periodo de 12 meses	El ajuste de la dosis se asoció con una disminución en la incidencia de ARIA-E. A lo largo de 48 meses,

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					EA, en Estados Unidos.	controlado con placebo, los participantes con EA prodrómica o demencia leve por EA fueron aleatorizados para recibir aducanumab o placebo. En la semana 56, los participantes pudieron inscribirse en una extensión a largo plazo (LTE), en la que todos recibieron aducanumab. El criterio de valoración principal fue la seguridad y la tolerabilidad.	aducanumab redujo los niveles de amiloide cerebral de forma dependiente de la dosis y del tiempo.
Jeremic D, et al/ J Med Internet Res/ 2025.	123	Clinical Benefits and Risks of Anti-amyloid Antibodies in Sporadic Alzheimer Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis With a Web	Revisión sistemática y metaanálisis	1	21,236 pacientes con deterioro cognitivo leve y EA esporádica temprana y de leve a moderada.	Los autores siguieron las directrices PRISMA-NMA (Extensión de los Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis) para la presentación de informes	Donanemab fue el tratamiento mejor clasificado en medidas cognitivas y funcionales, y fue casi dos veces más efectivo que aducanumab y lecanemab y significativamente más

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Application.				de revisiones sistemáticas con metaanálisis en red y GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) para la presentación de informes y la calificación de la certeza de la evidencia. Los informes de ensayos clínicos (hasta el 30 de septiembre de 2024) se obtuvieron de PubMed, Google Scholar y bases de datos de ensayos clínicos.	beneficioso que otros tratamientos en la Escala de Calificación Clínica de Demencia global.
Cummings J, et al/ Alzheimers Dement/ 2025.	124	Evaluation of cognitive, functional, and behavioral effects observed in EMERGE, a phase 3 trial of	Ensayo clínico	1	Pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapa temprana	Los pacientes con EA fueron estratificados según el estado de apolipoproteína E (APOE) ε4 y	Aducanumab ralentizó el deterioro cognitivo, prolongó la independencia funcional y atenuó los síntomas

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		aducanumab in people with early Alzheimer's disease.				aleatorizados (1:1:1) para recibir aducanumab en dosis baja o alta, o placebo.	conductuales en participantes con EA temprana.
Aljehani NS, et al/ Cureus/ 2024.	12 5	Ultrasound Blood-Brain Barrier Opening and Aducanumab in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisión sistemática y metaanálisis.	1	Estudios realizados en cualquier parte del mundo, independientemente de la gravedad de la EA o de cómo afecte a los individuos, con demencia EA leve o deterioro cognitivo moderado (DCL).	La investigación se adhirió a las directrices establecidas por los Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA) y buscó artículos académicos relevantes publicados entre 2015 y 2024 en seis repositorios digitales, que incluyen MEDLINE, PUBMED, Google Scholar, Cochrane Library, EMBASE y Web of Science. Por último el análisis utilizó	El estudio halló un efecto positivo del ultrasonido y el aducanumab en los grupos de tratamiento, pero no fue estadísticamente significativo.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						el software Revman 5.4.1 para calcular métricas.	
Mostafa A, et al/ Ann Indian Acad Neurol/ 2025.	12 6	The Efficacy of Anti-amyloid Monoclonal Antibodies in Early Alzheimer's Dementia: A Systematic Review.	Revisión sistemática	3	Anticuerpos monoclonales anti amiloides en el tratamiento de la EA temprana.	Los autores realizaron una búsqueda sistemática en MEDLINE y Embase, dos autores realizaron la selección y la verificación cruzada posterior.	Los anticuerpos monoclonales informados en esta revisión son: lecanemab, aducanumab, crenezumab, solanezumab, donanemab, bapineuzumab y gantenerumab. El hallazgo más común entre los ensayos es la falta de resultados estadísticamente significativos en las mediciones de resultados clínicos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Esquer A, et al/ Neurol Ther/ 2023.	127	Immunotherapies Targeting Amyloid and Tau Protein in Alzheimer's Disease: Should We Move Away from Diseases and Focus on Biological Targets? A Systematic Review and Expert Opinion	Revisión sistemática y opinión de experto	4	Inmunoterapias pasivas antiamiloides o anti tau.	Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y ClinicalTrials.gov hasta febrero de 2023 para encontrar ensayos clínicos de fase 2 y 3 con inmunoterapias pasivas antiamiloides o anti tau con resultados publicados, esta revisión se realizó de acuerdo con las listas de verificación PRISMA.	Lecanemab, donanemab y aducanumab se distinguen por su eficacia relativa en términos de evaluación cognitiva y funcional, pero también por una disminución de las proteínas amiloide y tau en el cerebro.
DiStefano MJ, et al/ J Am Geriatr Soc/ 2022.	128	Public opinion regarding U.S. Food and Drug Administration approval of aducanumab and potential policy responses: A nationally representative survey.	Estudio descriptivo	5	Estadounidenses mayores de 35 años.	Se realizó una encuesta representativa a adultos estadounidenses mayores de 35 años para determinar las opiniones sobre la aprobación de aducanumab. La encuesta se administró	El 63 % de los encuestados apoya restringir el acceso al aducanumab mientras que un 71 % indicó estar dispuesto a inscribir a un familiar con Alzheimer leve en un ensayo clínico

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						en línea, en inglés y español, utilizando una muestra probabilística derivada del panel AmeriSpeak.	en lista de espera para profundizar en el estudio del aducanumab.
Hsu CW, et al/ J Prev Alzheimers Dis/ 2025.	130	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.	Revisión sistemática de EC	1	Ensayos controlados aleatorizados doble ciego de pacientes con diagnóstico de DCL o EA leve tratados con anticuerpos monoclonales o inhibidores de la acetilcolinesterasa.	Se realizaron búsquedas sistemáticas en cinco bases de datos electrónicas para obtener ensayos controlados aleatorizados doble ciego de pacientes con diagnóstico de DCL o EA leve tratados con anticuerpos monoclonales o inhibidores de la acetilcolinesterasa durante al menos 6 meses.	En comparación con placebo, solo los anticuerpos monoclonales, no los inhibidores de la acetilcolinesterasa se asociaron con una progresión más lenta del deterioro cognitivo en la CDR-SOB (clasificación de demencia clínica), además, lecanemab demostró una eficacia relativamente mejor y un perfil más favorable en ARIA-E en comparación con aducanumab y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							donanemab.
Salloway S, et al/ Alzheimers Dement/ 2025.	13 1	TRAILBLAZER-ALZ 4: A phase 3 trial comparing donanemab with aducanumab on amyloid plaque clearance in early, symptomatic Alzheimer's disease.	Ensayo clínico	1	Participantes con enfermedad de Alzheimer sintomática temprana.	Los participantes (n = 148) fueron aleatorizados 1:1 para recibir donanemab intravenoso (700 mg cada 4 semanas durante tres dosis, y posteriormente 1400 mg cada 4 semanas) o aducanumab (según la etiqueta). La PA se midió mediante tomografía por emisión de positrones con florbetapir F 18.	A los 6, 12 y 18 meses, se logró la eliminación de la placa amiloide en el 37,9%, 70,0% y 76,8%, respectivamente, de los participantes tratados con donanemab frente al 1,6%, 24,6% y 43,1% de los participantes tratados con aducanumab, de igual forma, se presentó con mayor incidencia el ARIA-E y el ARIA-H en los pacientes tratados con aducanumab en un 10,9% más.
Chundu UC, et al/ Cureus/ 2025.	13 2	A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Anti-amyloid Monoclonal Antibodies	Revisión sistemática de EC.	1	Pacientes diagnosticados con EA.	Se analizaron intervenciones de pacientes diagnosticados	Estos son prometedores en la EA en etapa temprana sin embargo pueden tener una eficacia

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		in Alzheimer's Disease.				con EA que fueran tratados con mAb anti-amiloide, los estudios fueron elegibles si incluyeron un grupo control, ya sea a través de ensayos controlados aleatorios o comparaciones antes y después. Solo se incluyeron estudios realizados entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de diciembre de 2024. Las publicaciones elegibles se limitaron a ensayos clínicos aleatorizados de fase II y fase III, publicados en inglés y disponibles como artículos de texto	limitada en etapas posteriores, donde predominan la patología tau y la neuroinflamación. Se resalta la importancia de los enfoques terapéuticos personalizados, especialmente considerando el perfil genético de los portadores de APOE ε4, quienes son más susceptibles a los efectos adversos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						completo y acceso abierto.	
Shahid K, et al/ Cureus/ 2023.	13 3	Comparative Study of Safety and Efficacy of Angiotensin-Receptor Blockers and Anti Amyloid- β Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review.	Revision sistemática de ECA y estudios de cohorte.	1	Estudios que evaluarán la eficacia y/o seguridad de los anticuerpos anti-A β y los antagonistas de los receptores de angiotensina para el tratamiento de la EA.	Se buscaron publicaciones de texto completo, de pago y gratuitas, indexadas en PubMed, ScienceDirect y Mendeley desde su inicio hasta 2023, utilizando las palabras clave «Enfermedad de Alzheimer», «Anticuerpo Monoclonal» y «Antagonista del Receptor de Angiotensina».	Los anticuerpos monoclonales han mostrado resultados prometedores en cuanto a eficacia, pero su perfil de efectos secundarios los hace ligeramente desfavorables. Por otro lado, los ARA II, como grupo, han existido durante décadas y se han estudiado ampliamente por sus posibles efectos secundarios, pero hasta ahora, la evidencia de su eficacia en la EA sigue siendo cuestionada.
Dibacto REK, et al/ IBRO Neuroscience	13 4	<i>In vitro</i> anticholinesterase potential of some spices	Investigación experimental	3	Células SK-N-SH.	Se emplearon métodos colorimétricos para determinar el contenido	En experimentos de cultivo celular, la preincubación de células

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Reports/ 2022.		consumed in Cameroon and their protective effects on hydrogen peroxide-mediated oxidative stress damage in SK-N-SH cells.	<i>in vitro</i>			total de flavonoides y alcaloides de un extracto combinado (extractos hidroetanólico y etanólico) de diferentes especias seleccionadas. Posteriormente, se evaluó la actividad anticolinesterásica del extracto de especias mediante el método de Ellman. Finalmente, se evaluaron los efectos neuroprotectores en células humanas SK-N-SH sometidas a estrés con H ₂ O ₂ mediante la evaluación de la supervivencia neuronal (ensayo de resazurina) y la muerte neuronal (ensayo de LDH).	SK-N-SH con las especias seleccionadas a diferentes concentraciones mejoró la supervivencia neuronal reduciendo el porcentaje de células neuronales muertas, las especias seleccionadas consumidas en Camerún tienen una buena actividad anticolinesterasa, así como un efecto neuroprotector sobre estas células, lo que puede proporcionar nuevos compuestos naturales que podrían ayudar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Vaz M, et al/ Clinical Interventions in Aging/ 2022.	13 5	Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities.	Revisión bibliográfica	5	No aplica.	Revisión de estudios que se han realizado con anterioridad.	El aducanumab ha sido el fármaco más prometedor para la EA de la última década. Sin embargo, los resultados divergentes entre ENGAGEy EMERGE y su análisis post hoc no mostraron pruebas suficientes de beneficio clínico. Además, no hay pruebas fiables que correlacionen la reducción de las placas Aβ con la eficacia clínica para apoyar la aprobación de la FDA.
Ameen TB, et al/ Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg/ 2024.	13 6	Unraveling Alzheimer's: the promise of aducanumab, lecanemab, and donanemab,	Revisión bibliográfica	5	Aducanumab, lecanemab, and donanemab.	Revisión de artículos científicos publicados en revistas y distintas bases de datos.	El aducanumab a pesar de su eficacia demostrada para reducir la placa amiloide se requiere una cuidadosa selección y seguimiento de los pacientes, mientras que

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							lecanemab y donanemab requieren más investigación sobre la eficacia en la mejora de la función cognitiva y sus perfiles de seguridad requieren.
Madrasi K, et al/ The journal of the alzheimer's association/ 2020.	32	Systematic in silico analysis of clinically tested drugs for reducing amyloid-beta plaque accumulation in Alzheimer's disease.	Estudio de modelado matemático.	5	Aducanumab, bapineuzumab, crenezumab y solanezumab.	Utilizaron ecuaciones diferenciales ordinarias para modelar la producción, el transporte y la agregación de A β ; la farmacología de los fármacos; y su impacto en la placa.	El modelo calibrado predice que el recambio endógeno de la placa es lento, con una semivida estimada de 2,75 años. De los mecanismos probados, el modelo predice que la unión de a la placa y la inducción de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos es el mejor enfoque para su reducción.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Verma A, et al/ J Clin Exp Pharmacol/ 2023.	136	A Systemic Review on Aducanumab and Lecanamab in the Development of ARIA in Alzheimer's disease.	Revisión sistemática con ECA	1	Personas con EA en etapas iniciales o deterioro cognitivo leve.	Búsqueda sistemática de la literatura y estudios realizados.	El principal factor asociado al desarrollo de la EA ha demostrado ser la acumulación de placas de A β en la corteza entorrinal y en el hipocampo. La APP (proteína precursora de la beta amiloide), bajo la acción de la enzima γ -secretasa, se convierte en A β , aducanumab y lecanemab representan una esperanza de reducir la progresión de la EA mediante la reducción de la acumulación de A β .
Tolar M, et al/ Alzheimer's Research & Therapy/ 2020.	35	Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of	Revisión bibliográfica de estudios.	3	Ensayos de fase 3 o fase 2 en pacientes con EA sintomática.	Revisión bibliográfica de los agentes anti-	Se observa que los datos clínicos de los anti-amiloides en fases avanzada señalan una

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		amyloid targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval.				amiloides que completaron ensayos de fase 3 o fase 2 en pacientes con EA sintomática, que demostraron una seguridad aceptable con una duración del tratamiento \geq 12 meses.	nueva era prometedora para el desarrollo de fármacos para la EA y proporcionan evidencia convincente del papel destacado de los oligómeros amiloides solubles neurotóxicos en la patogénesis de la EA y como dianas terapéuticas.
Söderberg L, et al/ Neurotherapeutics/ 2022.	24	Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials	Estudio experimental <i>in vitro</i>	3	Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab.	Caracterización de las propiedades de unión de lecanemab, aducanumab y gantenerumab a diferentes especies beta amiloide con inhibición ELISA, inmunodepleción y	Lecanemab mostró la preferencia más pronunciada por las protofibrillas de A β solubles en comparación con aducanumab y gantenerumab.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		for Alzheimer's Disease.				resonancia de plasmón superficial.	
Saleh M, et al/ Pharmaceutical Research/ 2022.	30	Drug Distribution in Brain and Cerebrospinal Fluids in Relation to IC50 Values in Aging and Alzheimer's Disease, Using the Physiologically Based LeiCNS-PK3.0 Model.	Estudio de modelado matemático.	5	Pacientes jóvenes, ancianos y con Alzheimer.	LeiCNS-PK3.0 es el modelo matemático que se utilizó para predecir los perfiles farmacocinéticos en los fluidos extracelulares (brain _{ECF}) e intracelulares (brain _{ICF}) cerebrales y en el fluido cerebrospinal del espacio subaracnoideo (CSF _{SAS}) de donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina y semagacestat en pacientes jóvenes, ancianos y con Alzheimer, los parámetros fisiológicos	En pacientes sanos las predicciones farmacocinéticas del Donepezilo, Galantamina y Memantina se situaron por encima de los respectivos IC50 y los perfiles de farmacocinética del SNC fueron comparables entre los pacientes sanos y con la EA, lo que implica un impacto menor del envejecimiento sano y la AD en la farmacocinética del SNC, incluidos los lugares diana.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						de utilizados para la predicción se adaptaron basándose en una extensa búsqueda bibliográfica.	
Yang CH, et al/ Botanical studies/ 2024.	13 7	Antioxidant, anti-acetylcholinesterase, and anti-amyloid- β peptide aggregations of hispolon and its analogs in vitro and improved learning and memory functions in scopolamine-induced ICR mice.	Estudio experimental	3	Hongo medicinal sang-huang (<i>Phellinus linteus</i>).	La inhibición AchE y el IC50 de la inhibición del agregado amiloide se calculó por medio de métodos matemáticos.	En este estudio, las dianas multifacéticas del hispolon y sus análogos n.º 6 y n.º 7 en la eliminación de radicales libres, la producción de óxido nítrico, la inhibición de las agregaciones de AChE y A β 1-42, la estimulación del crecimiento de neuritas y la mejora del comportamiento de aprendizaje en modelos murinos con deterioro cognitivo inducido por escopolamina podrían constituir nuevas vías para

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							el tratamiento de la EA.
Abdallah A/ RCS advances/ 2024.	19	Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives.	Revisión narrativa	5	Ensayos clínicos y estudios preclínicos de los medicamentos disponibles para tratar la enfermedad de Alzheimer.	Revisión bibliográfica con un enfoque metodológico de análisis crítico de ensayos clínicos y estudios preclínicos de los medicamentos disponibles para tratar la enfermedad de Alzheimer y de aquellos en fase de estudio.	Las clases más prometedoras para inhibir la formación de A β tóxico incluyen los moduladores de γ -secretasa y los inhibidores de la glutaminil ciclasa y las clases que han demostrado proteger las neuronas de los efectos tóxicos del A β incluyen los agonistas neuroprotectores de GABAA, los antioxidantes, los agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores.
Angelova V, et al/ Pharmaceuticals/	23	Design, Synthesis, <i>in silico</i> Studies and <i>in vitro</i> Evaluation of New	Estudio experimental in silico e in	3	Nuevas moléculas híbridas basadas en	Para este estudio los autores realizaron ensayos de inhibición	Investigadores desarrollaron 30 nuevos híbridos de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
2023.		Indole- and/or Donepezil-like Hybrids as Multitarget-Directed Agents for Alzheimer's Disease.	vitro		melatonina y donepezilo.	mediante el método espectrofotométrico de Ellman, ensayos de citotoxicidad <i>in vitro</i> mediante el método MTT, determinación de la actividad antioxidante utilizando métodos espectrofotométricos, predicción de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica utilizando herramientas en línea como SwissADME, entre otros.	melatonina/donepezilo como posibles tratamientos multitarget para el Alzheimer (AD). Varios compuestos (3a-d, 3k, 5a) mostraron baja citotoxicidad y mejor perfil de seguridad in vitro que donepezilo.
Zhang X, et al/ Clinical Neurology and Neurosurgery/ 2022.	29	Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática con metaanálisis.	1	Donepezilo	Este estudio se redactó de acuerdo con las pautas de elementos de informe preferidos para	El donepezilo puede mejorar hasta cierto punto la función cognitiva de los pacientes con deterioro cognitivo leve sin embargo no se observa

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						revisiones sistemáticas y metaanálisis.	ninguna tendencia a retrasar significativamente la progresión de la enfermedad.
Rouhan A, et al/ Health sciences review/ 2022.	25	Aducanumab: A new hope in Alzheimer's disease.	Revisión bibliográfica con metaanálisis.	1	Aducanumab.	Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos en donde se incluyeron 12 ensayos clínicos aleatorizados y 5 estudios concurrentes no aleatorizados.	El aducanumab es la primera y única terapia que aborda un proceso clave en la patología de la EA mediante la reducción de las placas A β en el cerebro, siendo los parámetros farmacocinéticos del fármaco favorables.
Rawat K, et al/ Scientific reports/ 2024.	138	Identification of AChE targeted therapeutic compounds for Alzheimer's disease: an in-silico study with DFT integration.	Estudio experimental <i>in vitro</i> .	3	No aplica.	Se seleccionaron fármacos conocidos como inhibidores de la AChE, como el donepezilo, la galantamina, la rivastigmina, como	Este estudio identificó con éxito inhibidores potenciales de la acetilcolinesterasa (AChE) a partir de una biblioteca de 127 fitoquímicos provenientes

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						referencia para la búsqueda de similitud química y para facilitar la identificación de posibles compuestos nuevos de la base de datos IMPPAT 2.0. Se utilizó acoplamiento molecular, análisis ADMET y cálculos DFT para los posibles compuestos.	de la base de datos IMPPAT, en donde varios compuestos exhibieron mayores afinidades de unión que el inhibidor de referencia como el donepezilo
Budd Haerberlein S, et al/ JPAD/ 2022.	13 9	Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease,	Ensayo clínico	1	Pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana	EMERGE y ENGAGE fueron dos estudios globales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de fase 3 de aducanumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana. Los participantes fueron	Se observó una reducción dependiente de la dosis y del tiempo en los marcadores fisiopatológicos de la enfermedad de Alzheimer en ambos ensayos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>asignados aleatoriamente 1:1:1 para recibir aducanumab en dosis baja (dosis objetivo de 3 o 6 mg/kg), dosis alta (dosis objetivo de 10 mg/kg) o placebo mediante infusión intravenosa una vez cada 4 semanas durante 76 semanas.</p>	
Torres A, et al/ Biomédica/ 2024.	140	Aducanumab: una mirada tras dos años de su aprobación.	Revisión bibliográfica.	5	Aducanumab.	Revisión de la literatura disponible de aducanumab hasta la fecha.	La aprobación acelerada de aducanumab ha abierto un debate ético, científico y regulatorio, no obstante, también ha incentivado nuevas líneas de investigación y ha expuesto las limitaciones de enfocarse exclusivamente en la hipótesis del β -amiloide.

