



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor/a:

Director/es:

Santander,

20

1.	RESUMEN	2
2.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	3
2.1.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	4
2.2.	TIPOS DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	4
2.2.1.	Alzheimer genéticamente determinado	5
2.2.2.	Alzheimer relacionado con el síndrome de Down	5
2.2.3.	Alzheimer esporádico.....	5
2.3.	ETIOPATOGENIA	6
2.3.1.	Hipótesis colinérgica.....	7
2.3.2.	Hipótesis amiloide.....	8
2.4.	DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	10
2.4.1.	Pruebas neurocognitivas.....	10
2.4.2.	Neuroimagen estructural.....	10
2.4.3.	Biomarcadores.....	11
3.	OBJETIVOS.....	13
4.	MÉTODOS.....	13
5.	TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	14
5.1.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CLÁSICO.....	14
5.1.1.	Inhibidores de la acetilcolinesterasa.....	14
5.1.2.	Antagonistas del receptor NMDA del glutamato.....	14
5.1.3.	Tratamiento farmacológico de comorbilidades psiquiátricas.....	15
5.2.	NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	15
5.2.1.	Anticuerpos monoclonales y enfermedad de Alzheimer.....	15
5.2.2.	Aducanumab.....	17
5.2.3.	Lecanemab.....	21
5.2.4.	Donanemab.....	23
5.2.5.	Simufilam.....	24
6.	LA REALIDAD SOBRE LA TEORÍA AMILOIDE.....	25
7.	OTRAS OPCIONES EN EL MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	27
7.1.	ACTIVIDAD FÍSICA COMO MEDIDA PREVENTIVA Y TERAPÉUTICA.....	27
7.2.	HTA Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	28
7.3.	DIABETES MELLITUS Y ALZHEIMER.....	29
7.4.	ALZHEIMER Y PÉRDIDA DE AUDICIÓN.....	30
8.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31
9.	CONCLUSIONES.....	32
10.	AGRADECIMIENTOS.....	32
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	33
12.	ANEXOS.....	40

1. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo, caracterizado por deterioro de funciones cognitivas. En España la padecen unas 800.000 personas y su coste asciende al 1,5% del PIB. Su impacto sociosanitario es paralelo al envejecimiento de la población. La hipótesis β -amiloide de la EA se erigió como modelo

dominante de la enfermedad y su investigación focalizó interés y financiación. Se ignoraron trabajos dirigidos a explorar alternativas cuya consecuencia fue menor diversidad en la investigación sobre la EA. En la actualidad, ningún abordaje farmacológico modifica el curso de la enfermedad. Los medicamentos biológicos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos los EE. UU. (FDA) ralentizan mínimamente, en el mejor de los casos, la progresión del deterioro cognitivo a elevado costo y riesgo de efectos secundarios graves. La mitad de los casos de EA se pueden atribuir a factores de riesgo modificables: diabetes mellitus, hipertensión, inactividad física, hipoacusia, aislamiento social, etc. Dirigir más recursos a la prevención de dichos factores de riesgo podría ser una estrategia mucho más costo-eficiente que las empleadas hasta este momento.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by cognitive function impairment. In Spain, around 800,000 people suffer from it, and its cost amounts to 1.5% of the GDP. Its health impact parallels the aging population. The β -amyloid hypothesis of AD emerged as the dominant model of the disease, focusing research interest and funding on it. This led to the neglect of studies exploring alternatives, resulting in less diversity in AD research. Currently, no pharmacological approach alters the course of the disease. The biological drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) minimally slow, at best, the progression of cognitive decline at a high cost and with the risk of severe side effects. Half of AD cases can be attributed to modifiable risk factors: diabetes mellitus, hypertension, physical inactivity, hearing loss, social isolation, etc. Assigning more resources to the prevention of these risk factors could be a much more cost-efficient strategy than those employed so far.

2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral degenerativo primario, de causa desconocida, caracterizado por rasgos neuropatológicos y neuroquímicos distintivos. Tiene un impacto significativo en los niveles personal, familiar y social. La enfermedad de Alzheimer es la condición neurodegenerativa más importante y principal causa de demencia ¹.

La demencia se define como un deterioro crónico de las funciones cognitivas superiores, incluyendo la memoria, el lenguaje, la capacidad visuoespacial, el cálculo, el juicio, el razonamiento, la personalidad y el intelecto. Este deterioro es adquirido y ocurre en individuos con niveles normales de consciencia y atención. Puede acompañarse de alteraciones emocionales, conductuales o de la motivación.

Las demencias se pueden clasificar según su etiología: (i) Origen degenerativo: demencia de tipo Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y aquellas asociadas a la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y parálisis supranuclear progresiva. (ii) Origen vascular: demencia multiinfarto y enfermedad de Biswanger. (iii) Origen metabólico: insuficiencia hepática, enfermedad de Wilson, déficit de vitamina B12. (iv) Otros orígenes: tóxico, neoplásico o infeccioso.

La EA representa uno de los desafíos más significativos en el campo de la salud. En España, actualmente, la padecen unas 800.000 personas; en 2021, fue la quinta causa de muerte y es la enfermedad que mayor discapacidad genera. La Sociedad Española de Neurología estima que el coste del tratamiento de la EA asciende a unos 10.000 millones de euros anuales (el 1,5% del PIB).

Los **signos y síntomas** de la EA se dividen en cognitivos y conductuales. Las dificultades cognitivas pueden afectar la memoria episódica, la fluidez verbal, la capacidad para formar conceptos, la velocidad psicomotora y la orientación, entre otros aspectos, lo que impacta en las actividades diarias. Además, pueden aparecer delirios (con la persecución como el más común), alucinaciones (principalmente visuales), identificaciones erróneas, depresión, apatía y ansiedad ^{4,13}. En cuanto a los síntomas conductuales, destacan el vagabundeo, la agitación/agresividad, la resistencia a los cuidados, los comportamientos sexuales inapropiados y las reacciones catastrofistas (enojo, agresividad verbal y física). En las demencias, también es frecuente la presencia de comorbilidades neuroconductuales, como la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos del sueño o de la alimentación, que deben ser identificados ya que pueden agravar el deterioro de los pacientes que los padecen ^{4,13}.

La enfermedad cursa en varias **etapas**:

- Etapa **temprana** (leve): el paciente puede desenvolverse de forma independiente. Es posible que pueda conducir, trabajar y participar de actividades sociales. A pesar de esto, la persona puede sentir que tiene episodios de pérdida de memoria, que incluyen olvidarse palabras familiares o la ubicación de objetos cotidianos. Los amigos, familiares

y otras personas comienzan a notar sus dificultades.

- Etapa **intermedia** (moderada): generalmente constituye la etapa más prolongada y puede durar muchos años. A medida que la enfermedad avanza, la persona con EA requiere un mayor nivel de atención y cuidados, ya que el progresivo daño de las células nerviosas puede dificultar la expresión de pensamientos y la realización de tareas cotidianas elementales.
- En la etapa **tardía** (grave): las personas pierden la capacidad de responder a las demandas de su entorno, de llevar adelante una conversación y, eventualmente, de controlar los movimientos. Todavía pueden decir palabras o frases, pero la comunicación se torna difícil. A medida que la memoria y las habilidades cognitivas empeoran, es posible que ocurran cambios significativos en la personalidad y que los pacientes necesiten mucha ayuda con las tareas diarias ¹.

La EA tiene un **impacto económico** considerable para cada persona y familia afectada. Un estudio multinacional (España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos) de 2011, basado en una muestra de 1.222 individuos, estima que los costos sociales ascienden a aproximadamente 14.500 EUR por año en pacientes con alto nivel de autonomía que viven en su domicilio, y aumenta hasta 72.500 EUR por año en los pacientes que requieren mayor atención, por ejemplo, los pacientes institucionalizados. ³

En lo que al **pronóstico** se refiere, la esperanza de vida de los pacientes con EA puede variar de 3 a 10 años. Varios estudios han intentado identificar factores predictivos útiles para médicos y familiares. La edad es el principal predictor de su esperanza de vida. Los pacientes, familias y cuidadores podrían prever una expectativa de vida de 7 a 10 años para los pacientes diagnosticados de EA a los 60 a 70 años, mientras que para los de 90 años o más, la expectativa de vida estimada son unos 3 años ².

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

El Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente. El número de personas afectadas en España supera las 800.000, entre los mayores de 40 años. La **edad** es el factor de riesgo más importante de padecer EA. A los 65 años la prevalencia está en torno al 3%, y a partir de esta edad, la probabilidad de desarrollarla se duplica cada 5 años aproximadamente. En mayores de 85 años la prevalencia es cercana al 50%. No obstante, también existe una forma de inicio más joven, conocido como Alzheimer de inicio temprano. Se estima que en 2050 el número de pacientes con EA se habrá duplicado, acercándose a los dos millones de personas ⁶. El **sexo femenino** es un factor independiente de riesgo para desarrollar EA⁵. No tiene relación con la mayor longevidad de las mujeres, pero se desconoce cuál es la razón (factores genéticos, hormonales...). Son numerosos los **factores de riesgo modificables** entre los que se encuentran sedentarismo, tabaquismo, abuso de alcohol o alimentos ultraprocesados y la obesidad, así como ciertas comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, o pérdida de audición ⁵.

2.2. TIPOS DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En el desarrollo de la EA, pueden intervenir dos categorías de genes: (i) genes que son determinantes y están implicados en una variante de EA conocida como Alzheimer “familiar”;

y (ii) genes no determinantes, pero que aumentan el riesgo y están implicados en la variante más común, conocida como Alzheimer esporádico.

2.2.1. Alzheimer genéticamente determinado: es una forma poco común de EA que representa un porcentaje inferior al 1 % de los casos. El inicio de los síntomas suele ser precoz, y con frecuencia debuta antes de los 60 años, pudiendo incluso manifestarse en la década de los 40 años. El patrón familiar se caracteriza por, al menos, tres casos de enfermedad en dos o más generaciones consecutivas, y todos ellos diagnosticados antes de los 60 años.

Está vinculada a mutaciones genéticas de herencia autosómica dominante que afectan a tres genes, que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de la proteína amiloide y condicionan niveles elevados de β -amiloide⁷⁶:

- a. **Proteína precursora de amiloide (APP; cr.21):** afecta a la proteína de la que deriva el β -amiloide. Tiene penetrancia completa e inicio por debajo de los 65 años⁵.
- b. **Presenilina 1 (PS1; cr.14):** afecta a la enzima que corta la APP en fragmentos frecuente. Presenta penetrancia completa. Es la más frecuente y su inicio es por debajo de los 65 años.
- c. **Presenilina 2 (PS2; cr.1):** participa en el procesamiento de la APP⁵. Su inicio es más tardío.

2.2.2. Alzheimer relacionado con el síndrome de Down: Los individuos que padecen síndrome de Down presentan EA a partir de los 40 años en el 100% de los individuos. La proteína APP, responsable del aumento de β -amiloide, está en el cromosoma 21 y, consecuentemente, los individuos con trisomía desarrollan antes la enfermedad^{5,81}.

El diagnóstico de la EA en personas con síndrome de Down suele ser más difícil que en la población general principalmente por dos razones: (i) Los primeros síntomas de la enfermedad pueden pasar desapercibidos y atribuirse a la propia discapacidad intelectual, lo que suele implicar un retraso en el diagnóstico. (ii) Ausencia de instrumentos psicométricos (test) adaptados para evaluar rendimientos cognitivos más bajos^{77,81}.

2.2.3. Alzheimer esporádico: Constituye el 95% de los casos de EA. La causa es desconocida, se piensa en una una conjunción de factores genéticos, ambientales y envejecimiento. Uno de los genes considerados como no determinantes para su aparición, pero que elevan el riesgo de padecer la enfermedad, es el gen codificante de apolipoproteína E (ApoE), localizado en el cromosoma 19. La proteína ApoE tiene importantes cometidos en el transporte de lípidos y el metabolismo del colesterol. También se localiza en algunos tejidos como el hígado y el cerebro.

Tabla 1. Tipos de ApoE
ApoE ϵ 4

<p>Predispone a un mayor riesgo de EA y su presencia es más frecuente en personas con Alzheimer. Está presente en el 40-50% de los enfermos de Alzheimer esporádico de inicio tardío, frente a un 15% de la población general. La presencia de un alelo ApoE ε4 aumenta tres veces el riesgo, dos alelos multiplican el riesgo 8-15 veces. U presencia únicamente constituye un factor de riesgo. No es suficiente ni necesaria para desarrollar la enfermedad.⁵</p>
<p>ApoE ε3</p>
<p>Forma neutra. Todos tenemos dos copias.</p>
<p>ApoE ε2</p>
<p>Es la forma protectora, su presencia disminuye el riesgo de padecer EA. Está presente en el 2% de enfermos, frente a un 10% en la población general. Quien tiene dos alelos ApoE ε2 es prácticamente seguro que no desarrollará EA⁵.</p>

Aunque no se conoce de forma precisa cómo actúa APOE en la EA se han desarrollado varias hipótesis sobre su implicación en la patología β-amiloide, la taupatía y la neuroinflamación, de manera dependiente de la isoforma. Los estudios realizados hasta el momento apuntan a que la interacción de APOE con TREM2 (receptor expresado en células mieloides 2) es relevante en el desarrollo de EA. TREM2 es un receptor celular presente en la microglía, principal tipo de célula inmune residente en el cerebro. La microglía desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria y la eliminación de sustancias dañinas en el SNC. En la EA, la microglía se activa y libera moléculas proinflamatorias que pueden contribuir a la excitotoxicidad y la neurodegeneración. Se ha visto que la vía APOE-TREM2 está implicada en la transición del fenotipo de microglía homeostática a neurodegenerativa. La interacción entre APOE y la variante disfuncional de TREM2 se asocia con una disminución en la reparación del tejido cerebral y una mayor inflamación¹². No obstante, ninguna de las nuevas terapias que tienen como diana el APOE ha resultado exitosa hasta el momento en los ensayos clínicos y ninguna ha superado la fase III.

2.3. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer es compleja y multifactorial, que involucra una combinación de factores genéticos, bioquímicos y ambientales. Esto condiciona que el criterio *gold estándar* para el diagnóstico fehaciente de la EA es la anatomía patológica: (i) **Placas amiloides**: acumulaciones extracelulares de proteína β-amiloide que pueden interferir con la comunicación neuronal. (ii) **Ovillos neurofibrilares** compuestos principalmente de proteína tau hiperfosforilada. Estas estructuras se forman dentro de las células nerviosas y afectan su función. (iii) **Atrofia cerebral**: afecta especialmente áreas como el hipocampo y la corteza cerebral. (iv) **Neuroinflamación**: generalizada que contribuye al daño neuronal. (v) **Disfunción mitocondrial**: que contribuye al estrés oxidativo. (vi) Alteraciones vasculares: que afectan el flujo sanguíneo y la oxigenación del tejido cerebral.

El péptido **β -amiloide** puede presentarse en varias formas, que se diferencian principalmente por su longitud. Estas formas resultan de la proteólisis de la **proteína precursora amiloide (APP)** que llevan a cabo las enzimas β -secretasa y γ -secretasa ⁷⁸. Las formas más comunes y estudiadas son:

- a. **β -amiloide-40**: consta de 40 aminoácidos y es la forma más abundante del β -amiloide. Es menos propensa a agregarse en comparación con A β 42. Sin embargo, puede contribuir a la formación de placas amiloides en el cerebro.
- b. **β -amiloide-42**: Compuesto por 42 aminoácidos, esta forma es menos abundante pero más propensa a la agregación y formación de oligómeros y fibrillas insolubles. A β 42 es particularmente relevante en la patogénesis de la EA, ya que se encuentra en mayor proporción en las placas amiloides características de esta enfermedad.
- c. **β -amiloide 38 y otras formas menos comunes**: Aunque menos estudiadas, otras formas como A β 38, que consta de 38 aminoácidos, también se han identificado. Estas formas pueden tener diferentes tendencias a provocar agregación y toxicidad celular. ⁷⁸

Además de estas formas individuales, el β -amiloide puede existir en varios estados de agregación, entre los que encontramos: (i) Depósitos de β -amiloide de 3 tipos (difusos, estrellados y focales). Aunque se trata de una proteína presente en todas las personas, en el cerebro y otras partes del cuerpo, con la edad se deposita más. Los depósitos de amiloide se cuantifican mediante la escala de Thal, que describe cómo se ordenan en el cerebro estos depósitos. (ii) **Placas neuríticas o placas seniles**: son propias del Alzheimer. Parecen estar correlacionadas con el deterioro cognitivo, y la cantidad de placas es proporcional a la evolución de la enfermedad. Se cuantifican mediante la CERAD score (puntuación semicuantitativa de placas neuríticas).

La proteína **tau** desempeña un papel crucial en el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos, facilitando el transporte de nutrientes, vesículas y otros componentes esenciales a lo largo de las neuronas. En la EA tau está hiperfosforilada. Esta hiperfosforilación reduce su capacidad para unirse a los microtúbulos, lo que lleva a la desestabilización de estos y a la interrupción del transporte intracelular. Los ovillos neurofibrilares de proteína Tau son el parámetro que mejor se correlaciona con el deterioro cognitivo. Se tratan de depósitos de proteína Tau 3R y 4R, siempre hiperfosforilada, en el soma y neuritas ⁵.

Dada la complejidad de la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer, debida a su naturaleza multifactorial, han surgido varias teorías sobre la causa de la enfermedad. Las más importantes son:

2.3.1. HIPÓTESIS COLINÉRGICA

Tiene especial importancia la pérdida de neuronas colinérgicas en el cerebro, que producen acetilcolina, y se asocia con el deterioro cognitivo. La acetilcolina es crucial para la memoria y el aprendizaje, y su disminución contribuye significativamente a los síntomas de la EA. Por otro lado, la acumulación de β -amiloide y proteína tau afecta la estructura y función de las sinapsis, disminuyendo la comunicación neuronal y la plasticidad sináptica ^{5,78}. En la década de 1970, surgió la hipótesis colinérgica de la EA ^{7,8} cuando se descubrió la asociación entre los déficits colinérgicos neocorticales y presinápticos y la enzima colino-acetiltransferasa,

responsable de la síntesis de acetilcolina.

La acetilcolina se sintetiza en el citoplasma de las neuronas colinérgicas a partir de la colina y el acetil-coenzima A, mediante la enzima colino-acetiltransferasa. Se transporta a las vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de acetilcolina. En el cerebro, la acetilcolina desempeña un papel crucial en diversos procesos fisiológicos relacionados con la memoria, la atención, la percepción sensorial, el aprendizaje y otras funciones críticas. Se ha observado que la EA provoca degeneración en las neuronas colinérgicas, lo que da lugar a alteraciones cognitivas y pérdida de memoria.

Se cree que el péptido β -amiloide afecta la neurotransmisión colinérgica y provoca una reducción en la recaptación de colina y una liberación de acetilcolina. Los estudios demostraron que la pérdida sináptica colinérgica y la formación de fibrillas de amiloide están relacionadas con la neurotoxicidad de los oligómeros $A\beta$ y con las interacciones entre la enzima colino-acetiltransferasa y el péptido β -amiloide^{7,8}.

La hipótesis colinérgica se fundamenta en tres conceptos principales: (i) la disminución de marcadores colinérgicos presinápticos en la corteza cerebral; (ii) la severa neurodegeneración del núcleo basal de Meynert (NBM) en el prosencéfalo basal, que constituye la principal fuente de inervación colinérgica cortical; y (iii) el papel observado de los antagonistas colinérgicos en la disminución de la memoria en comparación con los agonistas, cuyo efecto es procognitivo⁹.

En base a estos conceptos, comenzaron a utilizarse inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, para promover un aumento de los niveles de acetilcolina. Este enfoque se considera una estrategia sintomática de la EA para mejorar la función cognitiva, si bien también previene el deterioro neuronal al mantener la transmisión colinérgica⁵.

2.3.2. HIPÓTESIS AMILOIDE

Las formas genéticamente determinadas y esporádicas parecen tener una patogenia común y la más ampliamente estudiada y aceptada es la hipótesis amiloide. En ella se describe tres mecanismos principales que convergen para producir neurodegeneración (Fig 1): (i) Acumulación de β -amiloide 1-42. (ii) Taupatía: disfunción de tau y acumulación de ovillos neurofibrilares de tau hiperfosforilada. (iii) Neuroinflamación: activación glial.

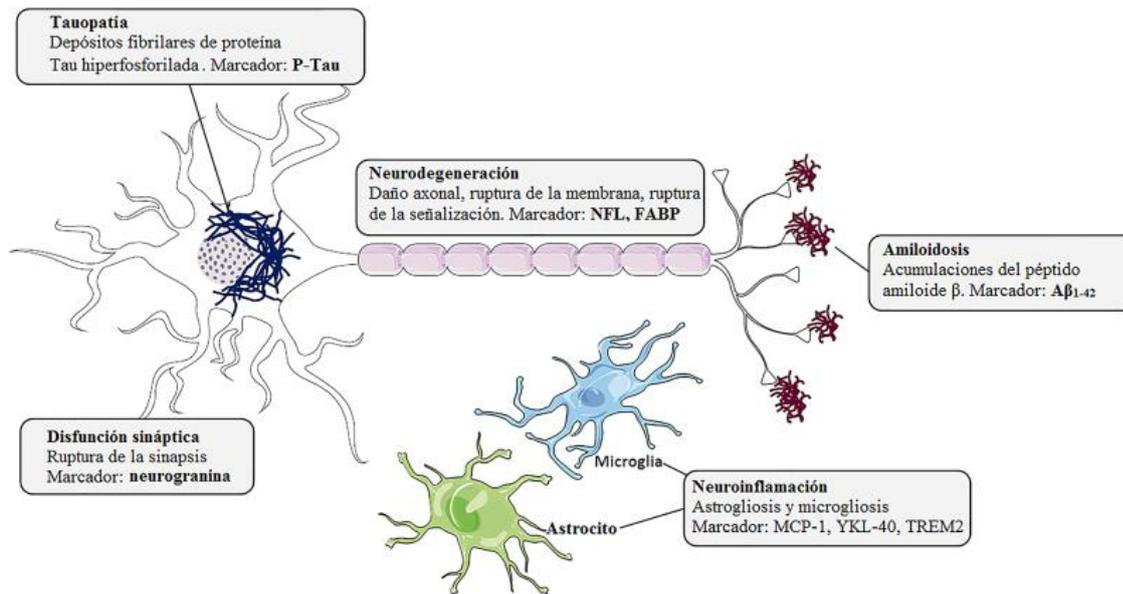


Figura 1: Marcadores biológicos de alteraciones histopatológicas de Alzheimer⁷⁵

Durante décadas, se ha reconocido una fuerte correlación entre la demencia y el depósito anormal de placas de β -amiloide en el SNC, que fundamentó la hipótesis amiloide. Sin embargo, se ha descubierto que las placas amiloides también se depositan en cerebros de individuos sanos, en el curso del envejecimiento normal. Ello plantea interrogantes sobre si la deposición de placas amiloides es o no responsable de la aparición de EA¹⁰.

La teoría de la cascada amiloide propone que el depósito de la proteína β -amiloide, principal componente de las placas, es el agente causal de la patología de Alzheimer. Los ovillos neurofibrilares, la pérdida de células, el daño vascular y la demencia se consideran una consecuencia directa de este depósito. Uno de los puntos clave en los que se basa es el hecho de que los pacientes con trisomía 21 y, consecuentemente 3 copias del gen codificante de APP, desarrollan EA. El depósito de β -amiloide se postuló como evento inicial en la EA.¹¹

La APP es una proteína transmembrana que está en todas las células del cuerpo, no solo en el cerebro. Se procesa de dos maneras y el que se opte por una vía u otra va a depender de diversos factores como la concentración de colesterol en las membranas.

Vía no amiloidogénica: se inicia con un corte en la APP por la α -secretasa, y se libera al espacio extracelular al péptido s-APP α , al que se le atribuyen efectos neuroprotectores. Tras el corte por la α -secretasa, el péptido que permanece anclado en la membrana es procesado por la γ -secretasa, enzima común a las vías amiloide y la no amiloide. En el procesamiento no amiloidogénico ningún fragmento resultante es el péptido β -amiloide intacto. Se generan unos péptidos que no se sabe que hacen, pero que no son tóxicos.

Vía amiloidigénica: Cuando el corte inicial de la PPA es llevado a cabo por la β -secretasa, se libera una proteína extracelular similar a s-APP α pero 16 aminoácidos más corta, llamada s-APP β . El fragmento que persiste anclado a la membrana contiene β -amiloide y el subsiguiente corte por es procesado por la γ -secretasa genera el fragmento β -amiloide. La γ secretasa no es una enzima muy precisa, de ahí que encontremos fragmentos β -amiloide- 38, 40 o 42 (este último el que más se deposita)⁵. Hay que destacar que la γ -secretasa es un complejo formado

por varias subunidades proteicas, y las presenilinas son una parte fundamental. Las mutaciones en los genes que codifican estas proteínas son susceptibles de ser transmitidas genéticamente en la forma de Alzheimer familiar.

El β -amiloide tiene funciones sobre el cerebro, pero no se sabe con exactitud su función. La última teoría sugiere que puede tener efectos en la regulación sináptica y que interviene en la respuesta inmune innata del cerebro ante agresiones, formando una malla protectora alrededor de microorganismos como el virus del herpes.

Algunos autores afirman que la proteína β amiloide por sí sola no posee efectos tóxicos en las neuronas. Otros investigadores reportan que, aunque no sea neurotóxica, vuelve a las neuronas más vulnerables al daño excitotóxico.

Los monómeros de β -amiloide tienden a juntarse entre ellos, primero en forma de oligómeros y luego en fibrillas. Los oligómeros producen disfunción sináptica, y las fibrillas neuro inflamación y daño neuronal. El β -amiloide monomérico no es patológico, pero a partir de ciertas concentraciones sí lo es.

2.4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Para realizar el diagnóstico de demencia según la CIE-10 o la DSM-IV, es necesario:

- Que los síntomas estén presentes y/o progresen al menos durante seis meses.
- Que se afecte más de una función cognoscitiva
- Que haya una causa de demencia ¹⁵

2.4.1. Pruebas neurocognitivas:

Se emplean pruebas de detección como el Mini Mental State Examination (MMSE) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para asistir en la evaluación y monitorear la progresión y el patrón de deterioro cognitivo. El MMSE es una prueba simple para detectar el deterioro cognitivo, incluida la demencia. Sin embargo, en personas con deterioro cognitivo leve o en etapas tempranas de la EA, los resultados pueden ser normales, lo que podría requerir pruebas más sofisticadas para un diagnóstico preciso. El MMSE evalúa diversas áreas del conocimiento, como la memoria, la comprensión verbal, la orientación y otras habilidades ¹⁶.

La MoCA es una prueba corta de unas 30 preguntas con una duración entre 10 y 12 minutos que ayuda a evaluar las disfunciones cognitivas leves. El MoCA está dividido en secciones que abarcan dominios cognitivos específicos, tales como campo visuo-espacial, función ejecutiva, denominación y lenguaje, memoria, atención, abstracción y orientación. Estas secciones combinadas proporcionan una puntuación total que ofrece información valiosa sobre el estado actual del paciente y ayuda a prever la posible transición de una alteración cognitiva leve a demencia. Ayuda a detectar una función cognitiva anormal que nos dirija a realizar las pruebas pertinentes buscando una posible EA ¹⁷. Las dificultades en dominios del lenguaje o la nominación pueden requerir una exploración más detallada mediante pruebas adicionales, como la Prueba de Nomenclatura de Boston o el Examen de Afasia Diagnóstica de Boston ¹⁸.

2.4.2. Neuroimagen estructural:

Nos sirve para descartar otras causas, valorar carga vascular acompañante, signos de

angiopatía amiloide (50-60% de los pacientes lo presentan a lo largo de su evolución) y detectar atrofia¹⁹. Entre los principales hallazgos realizados con las técnicas de medición volumétrica del cerebro, se ha identificado la atrofia de la sustancia gris en las estructuras del lóbulo temporal medial en sujetos con Alzheimer, aunque también en aquellos con demencia de cuerpos de Lewy (DCL). Al parecer, el biomarcador más fiable de la progresión de DCL a Alzheimer es la atrofia del lóbulo temporal medial izquierdo²⁰. También se han identificado lesiones en el fascículo uncinado, involucrado en los procesos emocionales y de memoria. Sin embargo, todavía se desconoce la cantidad de células cerebrales o de tractos de sustancia blanca que deben perderse para que se pueda detectar o definir la atrofia en la EA. Además, aún no existen suficientes datos para establecer un valor límite confiable de adelgazamiento cortical²¹.

2.4.3. Biomarcadores:

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un biomarcador es cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda ser medido en el cuerpo o que sus productos e influencias puedan predecir el resultado de una enfermedad²². Actualmente es lo que más se emplea en el diagnóstico por su bajo coste.

A) Biomarcadores bioquímicos:

- **LCR:** Los biomarcadores en el LCR tienen más interés que los biomarcadores en plasma, ya que muestran una mayor correlación con los resultados de la PET realizada con el compuesto B de Pittsburgh marcado con 11C, mostrando además mayor valor predictivo²³.

En el LCR de muchos pacientes con enfermedad de Alzheimer se ha observado una reducción de los niveles de β -amiloide 42²⁴ (debido a su depósito cortical) y una elevación de los niveles de proteína tau fosforilada. Mecanísticamente, t-Tau podría elevarse debido a la pérdida de neuronas corticales, por lo que la elevación de p-Tau indicaría la formación de ovillos corticales. Cabe mencionar que la presencia de p-Tau es específica de la EA, por lo que resulta útil a la hora de diferenciarla de otros tipos de demencia²⁵. Aún más, las concentraciones de proteína tau total, proteína tau fosforilada y A β 42 parecen estar ya alteradas en los pacientes con DCL que posteriormente evolucionarán a enfermedad de Alzheimer²⁶. Cuando estos tres marcadores se determinan conjuntamente (β -amiloide 42, t-Tau y p-Tau) se obtiene una mayor especificidad y sensibilidad, que cuando se determina uno solo de ellos. El principal problema a la hora de emplear estos biomarcadores es que, debido a la variabilidad entre laboratorios, no se han consensuado unos valores de referencia para definir los niveles bajos de β -amiloide 42 y los niveles elevados de t-Tau²¹. Para solucionar este problema, se puede corregir con varias estrategias, como, por ejemplo, el cálculo de la ratio β -amiloide 42/ β -amiloide 40. Este última se genera normalmente, pero no se altera en la EA. Ambos péptidos sufren alteraciones cuando se manipula la muestra, por lo tanto, los valores absolutos cambian, pero el cociente entre ellos no⁵.

- **PLASMA:** los cambios en plasma son muy pequeños y heterogéneos, ya que los datos de plasma y suero reflejan un amplio espectro de cambios, no necesariamente

relacionados con la enfermedad de Alzheimer ²¹. Al contrario de lo que ocurre en el LCR de pacientes con enfermedad de Alzheimer, los niveles plasmáticos de β -amiloide en sus formas 40 y 42 parecen estar elevados en fases iniciales de la enfermedad ²⁷. Aunque realmente no se han obtenido resultados coherentes con respecto al uso de β -amiloide 42 plasmático como biomarcador. En esta línea, diferentes estudios revelan que los niveles plasmáticos de β -amiloide 42 y β -amiloide 40 pueden estar elevados, reducidos o inalterados al comparar a pacientes con Alzheimer con controles sanos ²⁸. La neurosina, una serin-proteasa que se expresa principalmente en el cerebro y tiene capacidad amiloidogénica, aumenta de forma fisiológica a medida que las personas envejecen. Sin embargo, en individuos que desarrollan la enfermedad de Alzheimer, se observa una concentración cerebral y licuoral de neurosina inferior a la encontrada en sujetos control ²⁹. Considerando todos los biomarcadores séricos y plasmáticos, el t-tau es el único que puede diferenciar entre los pacientes con EA y los controles, como lo han demostrado la mayoría de los estudios publicados. Se observa un incremento menor en los niveles de tau plasmático en los pacientes con EA, aunque existe un solapamiento considerable con los controles, lo que limita su utilidad como herramienta diagnóstica ²¹. Actualmente, la proteína NFL es el biomarcador en sangre más replicado en la enfermedad de Alzheimer. numerosos estudios han mostrado mayores concentraciones plasmáticas de *Neurofilament light chain* (NFL) en pacientes con enfermedad de Alzheimer comparados con sujetos sanos de la misma edad ³⁰.

- **ORINA:** Entre las moléculas investigadas hasta la fecha, muchas están asociadas al estrés oxidativo. Sin embargo, la más avalada por estudios, aunque los resultados no son completamente concluyentes, es la proteína fibrilar neuronal (NTP: neural thread protein). Esta proteína se sobreexpresa, desde etapas iniciales, en el cerebro de los pacientes con EA, y se puede encontrar en niveles elevados tanto en el líquido cefalorraquídeo como en la orina de estos pacientes ³¹.

B) Biomarcadores estructurales

- Tomografía por emisión de positrones (**PET amiloide**): Los radiofármacos como el PIB o el 18F-florbetapir exhiben una alta especificidad y sensibilidad en la unión a placas amiloides. Por lo tanto, la PET con amiloides facilita la visualización de las formas agregadas de β -amiloide, aunque no puede detectar las formas solubles oligoméricas. El PET amiloide es la única técnica de neuroimagen para la que se están publicando valores de referencia razonablemente sólidos. ²¹

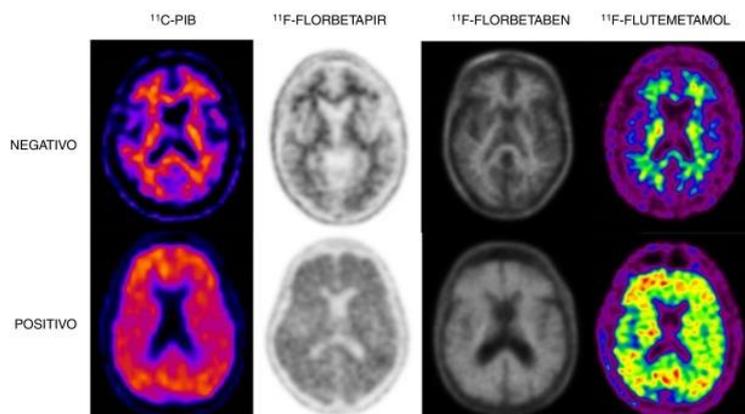


Figura 2: Radiofármacos en el PET amiloide ⁷⁵

- **PET tau:** Debido a la relativa novedad de los ligandos de PET-tau, hay pocos estudios disponibles sobre la concentración de tau. Sin embargo, tras la primera generación de marcadores de tau (por ejemplo, 18F-flortaucipir) que tenían limitaciones en su unión a otras dianas, se ha desarrollado una segunda generación (18F-RO-948) de. Con estos últimos marcadores se están llevando a cabo estudios fructíferos sobre la dinámica espaciotemporal de la acumulación de tau ²¹. Sin embargo, apenas se han realizado estudios experimentales o de validación clínica de los marcadores de tau.
- **PET FDG:** La fluorodesoxiglucosa (FDG) permite analizar la actividad metabólica, cuyos déficits suelen interpretarse como pérdida de la función neuronal y/o sináptica, aunque también pueden reflejar alteraciones en la función de las células gliales. Estas últimas han ganado importancia creciente en los estudios sobre la neuropatología de la EA ²¹. Finalmente, con el avance de la enfermedad, se produce un patrón topográfico de hipometabolismo del cerebro muy característico en la corteza temporal parietal y el giro cingulado posterior ³².

3. OBJETIVOS

- Revisar el estado actual de la farmacología postulada para el tratamiento de la EA, valorando su mecanismo de funcionamiento, indicaciones, costo-efectividad y efectos adversos.
- Dilucidar las circunstancias de aprobación de algunos de los últimos fármacos y la controversia sobre el foco de la investigación del Alzheimer en los últimos tiempos.
- Revisar otras medidas alternativas para el abordaje de la enfermedad, su prevención y tratamiento.

4. MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión narrativa en la cual se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de ciencias de la salud nombradas a continuación: PubMed, Google Scholar, Scielo, siempre prestando atención a la reputación y credibilidad de las fuentes de donde provienen los artículos. Además, para desarrollar el trabajo, ha sido de gran utilidad el conocimiento de asociaciones locales sobre la EA y cuidadores (AFEDAZ, Fundación Alzheimer España).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>Artículos en español o inglés</p> <p>Los artículos deben basarse en metodologías sólidas y bien fundamentadas. Criterios de calidad en el diseño de investigación, recopilación de datos, análisis estadístico e interpretación de resultados.</p>	<p>Artículos en un idioma distinto al español o inglés</p> <p>Textos incompletos</p> <p>Textos que no se adecuaban a la temática deseada</p>

5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

5.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CLÁSICO

5.1.1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

De acuerdo con la hipótesis colinérgica, se postula que la EA está relacionada con una disminución en la biosíntesis de acetilcolina. Incrementar los niveles colinérgicos a través de la inhibición de la acetilcolinesterasa se considera una de las estrategias terapéuticas para mejorar la función cognitiva y el estado de las células neuronales^{35,36}. Los fármacos pertenecientes a este grupo son donezepilo, galantamina y rivastigmina. Actúan disminuyendo la degradación de acetilcolina en la hendidura sináptica, mejorando la neurotransmisión colinérgica central y frenando el deterioro cognitivo, al menos durante el primer año de tratamiento³⁷. En los ensayos clínicos, llevados a cabo tras 6 meses de tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, se observaron mejorías leves, pero significativas, de la función cognitiva, las actividades de la vida diaria y la función global.

- **Donezepilo:** es un derivado de indanonabencilpiperidina que pertenece a una segunda generación de inhibidores de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Se considera fármaco de primera línea para el tratamiento sintomático de la EA de leve a moderadamente grave. Actúa uniéndose reversiblemente a la acetilcolinesterasa e inhibiendo la hidrólisis de la acetilcolina, lo que provoca una mayor concentración de acetilcolina en las sinapsis. No tiene ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

El medicamento es tolerado y suele provocar efectos secundarios colinérgicos leves y transitorios relacionados con los sistemas gastrointestinal y nervioso^{38,39}. Los más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

- **Rivastigmina:** Es un inhibidor seudo irreversible tanto de la acetilcolinesterasa como de la butirilcolinesterasa (colinesterasa extracerebral). Se une a los dos sitios activos de la acetilcolinesterasa (sitios aniónicos y esteéricos), evitando así el metabolismo de la acetilcolina. La administración oral del fármaco se asocia con efectos adversos como náuseas, vómitos, dispepsia, astenia, anorexia y pérdida de peso. En muchos casos, estos efectos secundarios son el motivo principal para el abandono terapéutico, sin embargo, pueden desaparecer con el tiempo. También se puede administrar mediante parches transdérmicos⁴⁰.
- **Galantamina:** Se trata de un alcaloide de isoquinolina terciaria con un mecanismo de acción dual. Es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, la galantamina estimula la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la fijación a un lugar alostérico de la subunidad α de los receptores nicotínicos.⁴¹ En consecuencia, en pacientes con demencia de tipo Alzheimer se puede conseguir un aumento de la actividad del sistema colinérgico asociada a una mejora de la función cognitiva.

5.1.2. Antagonistas del receptor NMDA del glutamato

El glutamato es el aminoácido excitador primario del SNC. Existe clara evidencia de la contribución de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular los receptores NMDA, tanto a la expresión de síntomas como a la progresión de la EA. La sobre activación de los receptores tipo NMDA del glutamato provoca un incremento anormal del contenido de Ca^{2+}

intracelular que genera excitotoxicidad, disfunción sináptica, muerte neuronal y disminución de las funciones cognitivas.

- **Memantina.** La memantina es el único fármaco de esta categoría aprobado para tratar la EA de moderada a grave⁴². Es un antagonista no competitivo de baja afinidad del receptor NMDA del glutamato. Se utiliza con el objetivo de bloquear la activación patológica del receptor NMDA asociada con la excitotoxicidad, pero permitiendo al mismo tiempo la activación fisiológica asociada con el aprendizaje y la memoria. Al igual que los inhibidores de la colinesterasa, la memantina retrasa temporalmente el deterioro clínico. Está indicado para etapas moderadas a graves de demencia, ya que hay poca evidencia de su eficacia en etapas más tempranas. La memantina es un fármaco seguro y bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea leve y vértigo. Se excreta por vía renal y la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal grave. El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del medicamento por parte del paciente. La interrupción del tratamiento con memantina se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento. Su método de empleo es, o bien en monoterapia, o bien asociado a un inhibidor de la acetilcolinesterasa³⁷.

5.1.3. Tratamiento farmacológico de comorbilidades psiquiátricas

Estos tratamientos conllevan numerosos efectos secundarios para los pacientes, pero muchas veces se hacen necesarios para paliar síntomas como la depresión o la agitación, y también para facilitar el manejo por parte de los cuidadores.

- **Neurolépticos.** solo deben ser usados si son estrictamente necesarios. Aunque son eficaces en cuadros psicóticos, tienen efectos secundarios graves, como parkinsonismo, sedación y caídas. Su uso es controvertido ya que se ha demostrado que aumentan la mortalidad en ancianos (odds ratio 1,6-1,7). Además, en las demencias puede haber hipersensibilidad a neurolépticos, lo que es particularmente importante en la demencia por cuerpos de Lewy. En caso estrictamente necesario, se deben usar preferentemente neurolépticos atípicos, que tienen menos efectos secundarios (evitar haloperidol y risperidona). Una vez pautados, reevaluar periódicamente.⁵
- **Antidepresivos:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), y duales (ISRSN: venlafaxina), trazodona (antidepresivo heterocíclico usado en agitación nocturna).
- **Ansiolíticos:** La ansiedad es un síntoma frecuente en esta patología. Se pueden emplear ansiolíticos como el lorazepam y oxazepam.
- **Fármacos para la irritabilidad/agitación menor:** ISRSs, Antiepilépticos: ácido valproico, gabapentina...
- **Fármacos dirigidos al control de impulsos:** Topiramato⁵

5.2. NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

5.2.1. Anticuerpos monoclonales y enfermedad de Alzheimer

Los anticuerpos monoclonales, desde su descubrimiento, han generado una revolución de

gran calado en el diagnóstico y el tratamiento de numerosas enfermedades. El descubrimiento y caracterización de los anticuerpos tiene una larga historia, que es la de la propia inmunología, y se remonta a finales del siglo XIX. En aquel período, los microbiólogos dirigían sus estudios a investigar los mecanismos de defensa del organismo frente a los agentes microbianos, centrándose especialmente en las toxinas bacterianas⁴³. En la década de 1890, Von Behring y Kitasato establecieron los fundamentos de la inmunidad humoral al descubrir que el suero contenía sustancias que antagonizaban toxinas como la diftérica o la tetánica⁴³. Sin embargo, la revolución en el ámbito de los anticuerpos tuvo lugar en 1975, cuando Milstein y Köhler descubrieron los anticuerpos monoclonales en Cambridge. Posteriormente, en 1976, Tonegawa describió la recombinación somática de los genes de inmunoglobulinas. A partir de entonces, la investigación ha contribuido a completar el conocimiento sobre la genética molecular de los anticuerpos y los mecanismos que generan su diversidad⁴⁴.

En 1986, el primer anticuerpo monoclonal terapéutico, muromonab (de origen murino), recibió la aprobación de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para tratar el rechazo en pacientes trasplantados. No obstante, los anticuerpos monoclonales murinos tenían limitaciones significativas debido a su origen no humano, como una vida media plasmática corta o funciones efectoras ineficaces. Más importante aún, la producción de anticuerpos humanos contra las cadenas murinas causaba efectos adversos significativos que restringían su uso clínico⁴⁵. Para evitar estos problemas, se crearon los anticuerpos monoclonales recombinantes, con porcentaje humano (Fig.3). Las ventajas de los anticuerpos monoclonales humanos frente a los murinos son:

- **Menor inmunogenicidad:** Los anticuerpos monoclonales humanos son menos propensos a ser reconocidos como extraños por el sistema inmunológico humano, lo que reduce el riesgo de reacciones inmunológicas adversas.
- **Mayor eficacia terapéutica:** Debido a su mayor afinidad y especificidad por los antígenos humanos, los anticuerpos monoclonales humanos suelen ser más efectivos en la neutralización de los agentes patógenos o en la modulación de las funciones biológicas específicas⁸⁰.
- **Mejor perfil farmacocinético:** Los anticuerpos monoclonales humanos tienen una vida media más prolongada en el torrente sanguíneo, lo que permite una dosificación menos frecuente y un efecto terapéutico más sostenido. Esto se debe a que los anticuerpos humanos son menos propensos a ser eliminados rápidamente por el sistema inmunológico.
- **Mayor capacidad para inducir respuestas efectivas:** Los anticuerpos monoclonales humanos son más competentes en la mediación de las funciones efectoras del sistema inmunológico humano, como la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis, lo cual mejora la capacidad del organismo para atacar y destruir células malignas o infectadas⁸⁰.

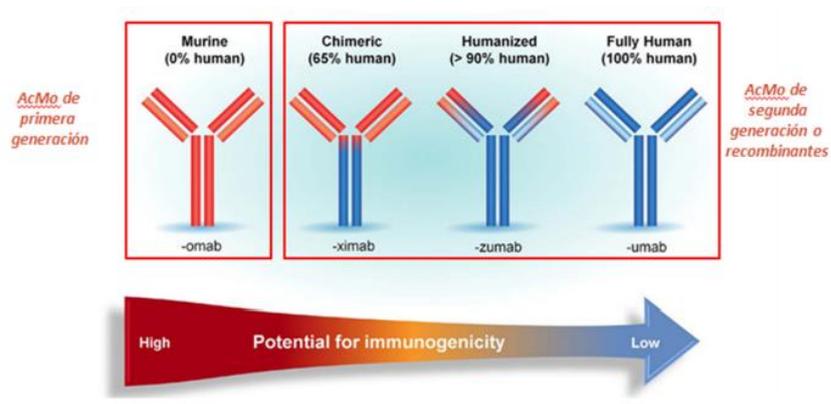


Figura 3. Estructura anticuerpos monoclonales. Tomado de Folt IN, 2013

Los anticuerpos monoclonales tienen una magnífica selectividad por sus dianas terapéuticas. Los primeros éxitos de estos fármacos han sido en cáncer y enfermedades inflamatorias. Actualmente se están probando muy diversas dianas terapéuticas ⁴⁶.

5.2.2. Aducanumab

Aducanumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 de origen humano que se une de manera selectiva a las fibras de proteína β -amiloide, a su fracción N-terminal, promoviendo su eliminación. Se aprobó definitivamente en junio de 2021 para el deterioro cognitivo y EA leves, mediante un proceso poco convencional y muy controvertido. Su uso no ha sido aprobado por las Agencias Europeas.

La farmacocinética de aducanumab se evaluó en 2961 pacientes con EA, quienes recibieron dosis única o múltiple del fármaco. Se alcanzaron concentraciones en estado de equilibrio en la semana 16 después de la administración repetida cada 4 semanas, con una acumulación sistémica de 1,7 veces después de la dosificación repetida. Se observó un aumento proporcional a la dosis en la concentración máxima, mínima y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo en estado estacionario en un rango de dosis de 1 a 10 mg/kg cada 4 semanas. El volumen medio de distribución fue de 9,63 L en estado estacionario, y se espera que aducanumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos como la IgG endógena. El aclaramiento fue de 0,0159 L/h y la vida media terminal fue de 24,8 días ⁴⁷.

Factores como peso corporal, edad, sexo y raza no afectaron significativamente la farmacocinética de aducanumab. Aunque no se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal o hepática, no se anticipa que aducanumab se elimine por vías renales o hepáticas ⁴⁷.

Indicaciones

Posee indicaciones muy específicas entre las que encontramos:

- Diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer o estadio leve de demencia de Alzheimer.
- Una puntuación de 21 o superior en MMSE (mini-mental) o un test equivalente válido como MoCA (Montreal cognitive assessment) con una puntuación de 17 o superior.

- Amiloide positivo por PET.
- Condiciones médicas y cardiovasculares/cardiopulmonares estables.
- No existencia de fallo orgánico o cáncer activo.
- Estabilidad psiquiátrica.
- No tratamiento con anticoagulantes y no coagulopatía presente.
- Imagen por resonancia magnética sin evidencia de hemorragia aguda o subaguda, macrohemorragia.
- Imagen por resonancia magnética sin evidencia de infarto cortical (>1,5 cm), infarto lacunar (>1,5 cm) o >1 área de siderosis o enfermedad difusa de la sustancia blanca ⁴⁸.

Efectos adversos

De una revisión de los ensayos de fase III EMERGE Y ENGAGE extraemos los siguientes datos:

Entre los efectos adversos destacamos las denominadas **anormalidades por imagen relacionadas con amiloide (ARIA:- amyloid-related imaging abnormalities)** detectadas en imágenes de resonancia magnética que se relacionan con tratamientos para reducir el β -amiloide para la EA. Las anormalidades incluyen y hemorragia cerebral (ARIA-H) y edema cerebral (ARIA-E). ARIA-E aparece en un 35% de los pacientes tratados frente a un 3% en el grupo placebo. Por otro lado, en lo que al ARIA-H se refiere, las imágenes de siderosis superficial se observan en un 5% de los pacientes, frente a un 2% en el grupo placebo, y hemorragia cerebral en un 19% de los pacientes tratados, frente a un 7% en el grupo placebo.

Otras reacciones adversas fueron: dolor de cabeza (incidencia de 21 % frente a 16% en grupo placebo), caídas (incidencia de 15 % frente a 12% en grupo placebo), diarrea (incidencia de 9 % vs 7 % en grupo placebo) y confusión/delirio/alteración del estado mental/desorientación (incidencia de 8 % vs 4 % en grupo placebo) ⁴⁸.

Side effects and monitoring			
Drugs	Aducanumab	Acetylcholinesterase inhibitors	NMDA receptor antagonist
Adverse effects	Clinical symptoms suggestive of ARIA-E or ARIA-H include altered mental status, confusion, delirium, disorientation, dizziness, headache, nausea, seizures, vertigo, and visual disturbances. Symptoms typically resolved within 12-20 weeks in clinical trials and have been noted to be dose-dependent. Other risk factors include apolipoprotein E4 carrier status, increasing age, more significant number of microhemorrhages at baseline, cardiovascular risk factors, and/or evidence of a previous cerebrovascular event [26,27].	GI symptoms: upset stomach, nausea, diarrhea, and anorexia. Other side effects: symptomatic bradycardia, rhabdomyolysis, neuroleptic malignant syndrome, and vivid dreams or nightmares [28,29].	Dizziness, confusion, headache, delusion, hallucination, and agitation. Delusions and hallucinations are more common in patients with Lewy body dementia and should thus be avoided in these patients [30,31].
Incidence	ARIA-E: brain edema including sulcal effusion (20% to 64%) higher in apolipoprotein E4 carriers. ARIA-H: superficial siderosis (5%) and microhemorrhage (19%). ARIA-E and ARIA-H: falling (15%) and headache (21%). Non-ARIA side effects: diarrhea (9%), altered mental status ($\leq 8\%$), confusion ($\leq 8\%$), delirium ($\leq 8\%$), and disorientation ($\leq 8\%$) [21,32].	GI symptoms are present in approximately 20-30% of patients taking donepezil. GI symptoms are more prevalent in patients taking galantamine or oral rivastigmine and significantly less prevalent in patients taking transdermal rivastigmine [28,29].	Dizziness (5-7%), confusion (6%), and headaches (6%) are the most common adverse effects. Delusion, hallucinations, and agitation account for only 2-3% of the cases [30,31].
Monitoring	MRI obtained at least one year before initiation of treatment or at baseline if there are any suggestions of a focal brain event since the last MRI. MRI was obtained prior to the fifth, seventh, and 12th infusions. Consider additional MRI before the 10th dose (after three doses of 10 mg/kg have been administered) to maximize the detection of ARIA. MRI studies for ARIA should include FLAIR, GRE T2, and quick DWI. If ARIA is symptomatic, suspend treatment and repeat MRIs monthly. If symptoms resolve, treatment can be resumed. Patients with severe symptoms such as seizure or stroke-like syndromes should permanently discontinue aducanumab use [21].	Patients should be monitored periodically at the clinician's discretion for clinical response and tolerability of medication [33].	Patients should be monitored periodically at the clinician's discretion for clinical response and tolerability of medication [33].

Figura 4: Comparación entre tratamientos convencionales y aducanumab en términos de efectos adversos y monitorización ⁴⁹.

Coste de aducanumab

Inicialmente el coste anual eran 56.000\$ por persona, que se redujo a 28.000\$ a comienzos del 2022 para hacerlo más accesible. El coste-efectividad de aducanumab fue objeto de un estudio que empleó un modelo Markov para comparar la combinación de aducanumab y medicina de apoyo con medicina de apoyo exclusivamente. Se demostró que los pacientes tratados con aducanumab ganaron 4 meses adicionales en estadios iniciales de EA, lo que equivaldría a 0,154 años de vida ajustados por calidad (QALY) (*QALYs desarrollados en anexo 4*). Los autores del estudio concluyeron que las mejorías de los pacientes, en términos de salud y calidad de vida, fueron mínimas, a un elevadísimo coste económico y riesgo de graves efectos adversos ⁵⁰.

Una revisión de datos de National Health Services correspondientes a Inglaterra y Gales mostraron un 99% de probabilidad de que los inhibidores de la colinesterasa sean más coste-efectivos que únicamente medidas de apoyo. Un estudio reciente mostró que los parches de rivastigmina transdérmica proporcionan 2,250 QALYs, y la combinación rivastigmina-memantina 1,831 QALYs. En el análisis de la relación entre el costo adicional y efectividad adicional del tratamiento, el parche de rivastigmina mostró un ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) de 93.307\$/QALY, 10 veces inferior que el de aducanumab ⁵⁰.

La aprobación controvertida de aducanumab:

Biogen es la empresa biotecnológica que sintetizó y llevó a cabo el ensayo clínico de aducanumab. Su aprobación por la FDA fue muy controvertida. Durante los ensayos preclínicos en modelos animales de EA, aducanumab mostró una clara capacidad de reducir las placas amiloides y restablecer la normalidad en la permeabilidad al calcio en las neuronas. A pesar de esto, no mostró capacidad de prevenir la formación de nuevas placas amiloides, si bien, los resultados eran sugestivos.

En 2012, se llevó a cabo un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, en fase Ib, con una duración de 12 meses (estudio PRIME). Este estudio fue el primero en mostrar una reducción significativa de placas amiloides en pacientes con deterioro cognitivo leve o EA leve. redujo la densidad de placas cerebrales de β -amiloide en pacientes (edad media 73 años) con EA prodrómica o leve y exploraciones PET positivas para β -amiloide que participaban en el estudio PRIME ⁴⁸. A pesar de ello, los pacientes también mostraron un riesgo incrementado de desarrollar ARIA-E de forma dosis-dependiente.

Biogen inició dos ensayos doble ciego en fase III idénticos en 2015, denominados ENGAGE y EMERGE con un total de 3.285 pacientes procedentes de 20 países. Estos pacientes estaban diagnosticados de deterioro cognitivo leve o EA leve y recibieron una dosis baja o alta de aducanumab cada 4 semanas durante 18 meses. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis objetivo de aducanumab 3 mg/kg para portadores de ApoE ϵ 4 o 6 mg/kg para no portadores (denominado grupo de dosis baja) y aducanumab 10 mg/kg (grupo de dosis alta). El objetivo era demostrar una disminución en el deterioro cognitivo.

En el ensayo ENGAGE no hubo diferencias significativas en el test CDR-SB (Clinical dementia rating Test; ver anexo 1) entre el inicio y la semana 78 en ninguno de los grupos (la diferencia entre aducanumab en dosis bajas y placebo fue $-0,18$; IC del 95 %, $-0,469$ a $0,110$; diferencia entre aducanumab en dosis altas y placebo fue $0,03$; IC del 95 %, $-0,262$ a $0,326$) ⁵¹.

En el ensayo EMERGE tampoco hubo diferencias en el cambio en la CDR-SB media entre el inicio y la semana 78 en el grupo de dosis baja versus placebo ($-0,26$; IC del 95 %, $-0,569$ a $0,041$). El grupo de dosis alta experimentó menos empeoramiento que el grupo de placebo ($-0,39$; IC del 95 %, $-0,694$ a $-0,086$), lo cual fue estadísticamente significativo pero menor que el cambio clínicamente relevante sugerido en la CDR-SB (-1 a -2 puntos) ⁵¹.

Los criterios de inclusión fundamentales abarcaron una exploración PET con amiloide positiva, una puntuación global de calificación clínica de demencia (CDR) de $0,5$, un índice de memoria retardada de la batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (RBANS) ≤ 85 y una puntuación del minimal test (MMSE) de 24 a 30 ⁴⁸. Los ensayos se interrumpieron antes de tiempo, ante la ausencia de indicios de alcanzar la eficacia esperada. A pesar de los resultados negativos, Biogen solicitó aprobación de aducanumab a la FDA en noviembre de 2020. La FDA sometió la solicitud al arbitrio de un comité asesor independiente formado por 11 expertos en neurofármacos. En base a los resultados poco concluyentes de los ensayos clínicos y a la preocupación por la seguridad del fármaco, 10 de los 11 miembros emitieron su voto contrario a la aprobación y el miembro restante se abstuvo. A pesar de la decisión del comité de expertos, la FDA lo aprobó en junio del 2021 utilizando su programa de aprobación acelerado. El programa de aprobación acelerado requiere un ensayo confirmatorio en fase IV

para determinar si el fármaco produce un beneficio clínico o no. Biogen ha dado el nombre de ENVISION a este ensayo, tenía previsto que se completase en 2026 ⁴⁹, pero recientemente el ensayo ha sido cancelado ³⁴. Por lo tanto, no se puede afirmar la eficacia del fármaco ni su seguridad.

Biogen anunció el 31 de enero de 2024 que suspende el desarrollo y comercialización del agente antiamiloides aducanumab (Aduhelm) para la EA, lo que no sorprendió a muchos expertos en el área ². Biogen también desistió del ensayo clínico ENVISION, que buscaba confirmar los beneficios de aducanumab en pacientes con EA.

5.2.3. Lecanemab

En julio de 2023, el lecanemab recibió la aprobación tradicional por parte de FDA ³⁴. Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido al β -amiloides, para el tratamiento del Alzheimer ⁵². Lecanemab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a las protofibrillas β -amiloides solubles, que se ha demostrado que son más tóxicas para las neuronas que los monómeros o las fibrillas insolubles ⁵³.

La FDA aprobó el lecanemab en base únicamente a su eficacia para reducir la presencia de β -amiloides en imágenes PET del cerebro de pacientes tratados con el medicamento en comparación con los que tomaron placebo. En el ensayo clínico (estudio de fase 3 llamado CLARITY-AD) participaron 1.795 pacientes, con edad media de 71 años. Se trata de un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos de 18 meses de duración en el que participaron personas con EA temprana. Los participantes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir lecanemab intravenoso (10 mg/kg cada 2 semanas) o placebo. Durante el ensayo, los participantes se sometieron a análisis de sangre seriados, para detectar biomarcadores plasmáticos ⁵⁴.

En este ensayo, la principal medida de los resultados fue la escala CDR-SB (rango 0-18). El descenso en esta escala a lo largo de 18 meses fue de 1,21 puntos con lecanemab y 1.66 puntos con placebo, con una diferencia absoluta de -0,45 puntos. Se respaldó por una diferencia significativa del 26% en la escala de evaluación de la ADAS-Cog test (Alzheimer disease assessment scale-cognitive). ⁵²

Estudios realizados con inhibidores de la colinesterasa no muestran resultados inferiores.

Un cambio estadísticamente significativo en una prueba o una escala no significa que ese cambio sea clínicamente relevante, y apreciable por los pacientes y sus familias. En la escala CDR-SB, el mínimo cambio clínicamente relevante se considera de un descenso de entre 1 y 2,5 puntos anualmente (en este caso el descenso fue de 0,45 puntos, por lo tanto, clínicamente irrelevante). Esta diferencia es superior a la encontrada en cualquier ensayo realizado con donepezilo hasta la fecha. Entre las limitaciones de este ensayo está que incluye datos sólo de 18 meses de tratamiento. El ensayo Clarity AD se llevó a cabo durante la pandemia de Covid-19 y se enfrentó con serios obstáculos como dosis omitidas, evaluaciones retrasadas y enfermedades intercurrentes. La tasa de abandono fue del 17,2% y un análisis de sensibilidad que evaluó el efecto de las dosis omitidas fue consistente con el análisis del criterio de valoración principal. Por otro lado, es plausible que la presencia de ARIA diera lugar a que participantes e investigadores tuvieran conocimiento del grupo de ensayo asignado,

creando un sesgo⁵⁴.

Los eventos adversos más comunes (que afectaron a >10% de los participantes) en el grupo de lecanemab fueron reacciones relacionadas con la infusión (26,4% con lecanemab versus 7,4% con placebo); ARIA con hemorragia cerebral o siderosis superficial (ARIA-H; 17,3% con lecanemab versus 9,0% con placebo); ARIA con edema cerebral (ARIA-E 12,6% con lecanemab versus 1,7% con placebo); dolor de cabeza (11,1% con lecanemab versus 8,1% con placebo); y caídas (10,4% con lecanemab versus 9,6% con placebo). La incidencia de ARIA-E tanto general como sintomática fue significativamente mayor entre los homocigotos ApoE ε4⁵⁴.

Evento	Lecanemab (N=898)	Placebo (N=897)
En general, no. (%)		
Cualquier evento adverso	798 (88,9)	735 (81,9)
Evento adverso relacionado con lecanemab o placebo †	401 (44,7)	197 (22,0)
Evento adverso grave	126 (14,0)	101 (11,3)
Muerte	6 (0,7)	7 (0,8)
Evento adverso que llevó a la interrupción del agente del ensayo.	62 (6,9)	26 (2,9)
Evento adverso que ocurrió en ≥5% de los participantes en cualquier grupo		
Reacción relacionada con la perfusión	237 (26,4)	66 (7,4)
ARIA con microhemorragias o depósitos de hemosiderina.	126 (14,0)	69 (7,7)
ARIA-E	113 (12,6)	15 (1,7)
Dolor de cabeza	100 (11,1)	73 (8,1)
Caer	93 (10,4)	86 (9,6)
Infección del tracto urinario	78 (8,7)	82 (9,1)
COVID-19	64 (7,1)	60 (6,7)
Dolor de espalda	60 (6,7)	52 (5,8)
Artralgia	53 (5,9)	62 (6,9)
Siderosis superficial del sistema nervioso central.	50 (5,6)	22 (2,5)
Mareo	49 (5,5)	46 (5,1)
Diarrea	48 (5,3)	58 (6,5)
Ansiedad	45 (5,0)	38 (4,2)

Figura 5 Efectos adversos en grupo lecanemab y grupo placebo⁵⁴.

Tanto el lecanemab como el aducanumab se asocian con edema cerebral, y en ocasiones, con hemorragias cerebrales fatales. Los portadores de la variante genética APOE-ε4 presentan un riesgo especialmente elevado de desarrollar estos efectos adversos (hasta el 15% de la población afectada por Alzheimer poseen dos copias de APOE-ε4). En el grupo lecanemab un 13% de los participantes desarrollaron edema cerebral (vs 2% en placebo) y un 17% desarrollaron sangrado cerebral (vs 9% en placebo)⁵².

Cuando se administra la dosis recomendada de 10mg/kg una vez cada dos semanas, el coste anual es de 26.500\$. A esta cifra hay que añadir el costo de las visitas médicas frecuentes, escáneres cerebrales, test de laboratorio... Se estima que en total el tratamiento realmente ronda los 90.000\$ al año⁵².

Por otro lado, la realidad es que la mayoría de los pacientes no serían elegibles para el tratamiento con este fármaco, ya que está aprobado para un estadio temprano de la enfermedad. Esto significa que deben de tener deterioro cognitivo leve (de 6 millones de personas viviendo con Alzheimer en EEUU únicamente 1,5 millones aproximadamente entrarían dentro de esta categoría).⁵⁵

Por lo tanto, en personas con EA temprana, lecanemab disminuyó los niveles de amiloide

cerebral y se asoció con una disminución menor en las medidas clínicas de cognición y función que el placebo (aunque difícilmente demostrable como algo tangible en el día a día para los pacientes y sus familias). Todo esto asociado a efectos adversos graves y a un costo económico muy elevado de la terapia.

5.2.4. Donanemab

Donanemab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 diseñado para apuntar específicamente a la forma truncada N-terminal modificada e insoluble del β -amiloide, que se encuentra exclusivamente en las placas de amiloide cerebrales. Al unirse a esta forma de β -amiloide, Donanemab facilita la eliminación de las placas mediante fagocitosis mediada por microglía⁵⁶.

TRAILBLAZER-ALZ 2 fue un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico y controlado con placebo, de 76 semanas de duración con participantes evaluados en 277 poblaciones en 8 países. El ensayo incluyó a 1.736 participantes de 60 a 85 años con EA sintomática temprana (deterioro cognitivo leve o EA con demencia leve).

En el ensayo de fase 2 TRAILBLAZER-ALZ de donanemab frente a placebo, se cumplió el resultado primario, medido por la Escala integrada de calificación de la EA (iADRS), una evaluación integrada de la cognición y la función diaria⁵⁷.

El cambio en la puntuación CDR-SB a las 76 semanas fue de 1,20 (IC del 95 %, 1,00-1,41) con donanemab y de 1,88 (IC del 95 %, 1,68-2,08) con placebo. Diferencia -0,67 puntos⁵⁷.

En cuanto a las reacciones adversas, se produjeron tanto ARIA-E como ARIA-H) en 314 participantes (36,8%) que recibieron donanemab y 130 (14,9%) que recibieron placebo. La mayoría de los de las primeras anomalías ARIA-E casos (57,9%) se presentaron después de recibir hasta 3 infusiones de donanemab⁵⁷. El resto de los efectos adversos se señalan en la figura 6.

Table 3. Summary of Adverse Events (AEs) by Treatment Group

Event	Donanemab (n = 853) ^a	Placebo (n = 874) ^a
Overview of AEs, No. (%)		
Death ^b	16 (1.9) ^c	10 (1.1)
Death considered related to treatment ^d	3 (0.4)	1 (0.1)
Participants with ≥1 serious AE ^e	148 (17.4)	138 (15.8)
Treatment discontinuations due to AEs	112 (13.1)	38 (4.3)
Study discontinuations due to AEs	69 (8.1)	32 (3.7)
Participants with ≥1 treatment-emergent AE ^f	759 (89.0)	718 (82.2)
Treatment-emergent AEs ≥5% incidence, No. (%)		
ARIA-E	205 (24.0)	17 (1.9)
ARIA-H	168 (19.7)	65 (7.4)
COVID-19	136 (15.9)	154 (17.6)
Headache	119 (14.0)	86 (9.8)
Fall	114 (13.4)	110 (12.6)
Infusion-related reaction	74 (8.7)	4 (0.5)
Superficial siderosis of central nervous system	58 (6.8)	10 (1.1)
Dizziness	53 (6.2)	48 (5.5)
Arthralgia	49 (5.7)	42 (4.8)
Urinary tract infection	45 (5.3)	59 (6.8)
Diarrhea	43 (5.0)	50 (5.7)
Fatigue	42 (4.9)	45 (5.1)
Overview of ARIA ^g		
Microhemorrhage or superficial siderosis present at baseline, No. (%)	124 (14.5)	161 (18.4)
ARIA-E by APOE ε4 allele status, No./total No. (%)		
Noncarrier	40/255 (15.7)	2/250 (0.8)
Heterozygous carrier	103/452 (22.8)	9/474 (1.9)
Homozygous carrier	58/143 (40.6)	5/146 (3.4)
Any ARIA, No. (%) ^h	314 (36.8)	130 (14.9)
ARIA-E, No. (%)	205 (24.0)	18 (2.1)
Asymptomatic	153 (17.9)	17 (1.9)
Symptomatic	52 (6.1)	1 (0.1) ⁱ
ARIA-H, No. (%)	268 (31.4)	119 (13.6)
Microhemorrhage	229 (26.8)	109 (12.5)
Superficial siderosis	134 (15.7)	26 (3.0)
Intracerebral hemorrhage >1 cm	3 (0.4)	2 (0.2)

Figura 6. Efectos adversos en el grupo donanemab y grupo placebo ⁵⁷.

Probablemente debamos esperar a una decisión de la FDA sobre la aprobación del fármaco para saber en cuánto en cuánto puede establecerse el precio. Podemos ver resultados similares a los mostrados por los ensayos en lecanemab en cuanto a la capacidad del fármaco para retrasar el deterioro cognitivo. De la misma manera, presenta efectos adversos significativos que nos hacen plantearnos si merecen la pena los inciertos beneficios sobre los potenciales riesgos. Los tratamientos se han testado solo para las formas incipientes de la enfermedad y los ensayos clínicos han durado limitadamente. ¿Qué ocurre tras los escasos meses que duran los ensayos?, ¿se disipará el efecto del tratamiento?, ¿cuánto tiempo estamos comprando?, ¿se están dando falsas esperanzas a pacientes y familiares? ⁵⁸

5.2.5. Simufilam

El simufilam es un fármaco de molécula pequeña cuya diana es una forma alterada del filamento A (FLNA) que lleva en fase de desarrollo durante varios años, con su primer estudio de fase 1 que data de 2017. El fármaco interrumpe la unión aberrante de FLNA al receptor nicotínico de acetilcolina α7 (α7nAChR), bloqueando así la señalización del β-amiloide 42 soluble a través de α7nAChR que hiperfosforila la tau. Además, este agente interrumpe las uniones aberrantes de FLNA con TLR4 y otros receptores inflamatorios para prevenir su activación por β-amiloide 42, suprimiendo así la neuroinflamación ⁵⁹.

En la CTAD (clinical trials on Alzheimer's disease conference) en 2023, el laboratorio Cassava

compartió los hallazgos de un ensayo clínico de fase 2 aleatorizado sobre el tratamiento con simufilam en pacientes con EA leve a moderada. Durante la presentación oral, llevada a cabo por Suzanne Hendrix, se mostró que la administración de 100 mg de simufilam dos veces al día durante 6 meses daba lugar a una reducción en el deterioro cognitivo del 38% (IC del 95%, -2,1 a 1,0) en comparación con el grupo placebo, según los cambios observados en la Escala de Evaluación de la EA-Subescala Cognitiva-11 (ADAS-Cog11)⁶⁰.

Se espera que los resultados principales del ensayo en fase 3 RETHINK-ALZ estén disponibles para finales de este año, según el laboratorio desarrollador de simufilam, Cassava Sciences. Los resultados del segundo estudio en fase 3, REFOCUS-ALZ, se esperan para 2025. En total, los dos estudios reclutaron a 1.929 personas con Alzheimer leve a moderado, y la FDA ha confirmado que podrían respaldar una solicitud de aprobación de simufilam si los resultados son positivos⁶¹.

Un examen preliminar de los datos de resonancia magnética de 180 pacientes en el estudio REFOCUS-ALZ reveló que ninguno presentaba ARIA-E después de 40 semanas. Aunque se observaron algunos casos de ARIA-H, las tasas fueron bajas; aproximadamente el 5% de los pacientes que no tenían hemorragias al inicio del ensayo presentaron una nueva hemorragia en la semana 40. Estos resultados son consistentes con las tasas de hemorragias cerebrales en pacientes que no están recibiendo tratamiento⁶¹.

Pero este fármaco tampoco está exento de polémica. El neurocientífico Matthew Schrag en agosto de 2021 proporcionó un análisis para avalar una petición a la FDA solicitando que suspendiera los dos ensayos en fase 3 del medicamento de Cassava Sciences simufilam. Dicha petición afirmaba que parte de la ciencia detrás del fármaco podría ser fraudulenta y que los más de 1.900 participantes podrían no obtener beneficios. El informe de Matthew Schrag, incluye imágenes científicas posiblemente manipuladas y datos numéricos sospechosos en los resultados de Cassava que desafían el trabajo respaldado por decenas de millones de dólares de fondos de los NIH (institutos nacionales de salud de EEUU). La FDA se negó a suspender los ensayos, calificando la petición como una forma de intervenir incorrecta, aunque no cerraron las puertas a tomar, eventualmente, medidas. Cassava suspendió sus estudios con simufilam hace escasos meses.

6. LA REALIDAD SOBRE LA TEORÍA AMILOIDE

En agosto del 2021, Matthew Schrag, neurocientífico y médico de la Universidad de Vanderbilt llevó a cabo, por encargo de un grupo inversor, la investigación sobre Cassava Sciences y el simufilam descrita en el punto anterior. En el curso de su investigación, Schrag encontró imágenes sospechosas en docenas de artículos relacionados con la EA, incluyendo estudios de western blot. La investigación le condujo a un episodio de posible conducta fraudulenta en los hallazgos publicados en uno de los estudios más citados de este siglo, publicado en Nature en 2006 por Sylvain Lesné. Su trabajo sustentaba un elemento clave en la teoría amiloide, que sostiene que las placas de amiloide son el elemento clave en la enfermedad. Lesné y sus colegas de la Universidad de Minnesota descubrieron un subtipo de β -amiloide que producía demencia en ratas. Si las dudas de Schrag eran correctas, los descubrimientos de Lesné fueron un elaborado espejismo⁶². Una investigación ulterior llevada a cabo por la revista Science confirmó las sospechas de Schrag y planteó interrogantes sobre la manipulación de las imágenes en 70 de las publicaciones sobre EA firmadas por

Lesné ⁶².

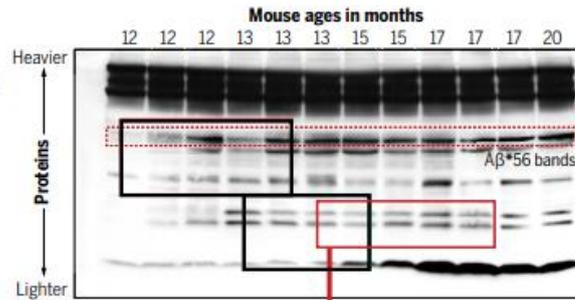
En junio de 2024, los autores del trabajo publicado en Nature en 2006 acordaron retractarse del estudio en respuesta a las acusaciones de manipulación de imágenes. La semana pasada, Karen Ashe, neurocientífica de la Universidad de Minnesota en Twin Cities, autora principal del artículo, reconoció en una publicación en el sitio de discusión de revistas PubPeer que el artículo contiene imágenes manipuladas. El estudio ha sido citado casi 2500 veces y sería el artículo más citado jamás retractado, según datos de Retraction Watch .

Uno de los enigmas más grandes y distintivos de la EA son las placas y otros depósitos de proteínas que el patólogo alemán Alois Alzheimer vinculó con la enfermedad en 1906. En 1984, se identificó al β -amiloide como el componente principal de estas placas. Posteriormente, en 1991, los investigadores vincularon el Alzheimer familiar a mutaciones en el gen de una proteína precursora de la que se deriva el amiloide. Para muchos científicos, parecía evidente que la acumulación de β -amiloide desencadenaba una serie de daños y disfunciones en las neuronas, resultando en demencia. Por lo tanto, detener la formación de depósitos de amiloide se convirtió en la estrategia terapéutica más plausible. Sin embargo, a pesar de cientos de ensayos clínicos sobre terapias dirigidas al β -amiloide, han dado pocas señales de éxito. La mencionada Karen Ashe creó un ratón transgénico a mediados de los 90 que producía β -amiloide humano y placas en el cerebro del animal. El ratón mostró síntomas similares a la demencia y se convirtió en el modelo de referencia para el estudio de la EA para la EA.⁶². El equipo de Ashe descubrió un oligómero previamente desconocido, llamado β -amiloide 56 que, inyectado en ratas, comprometía su capacidad para recordar información.

En el momento presente, la impresión generalizada es que la teoría amiloide del Alzheimer se alimentó en buena medida de datos fraudulentos, que han condicionado una masiva pérdida de tiempo y recursos económicos y humanos, y supone un reto para aprender de los errores cometidos.

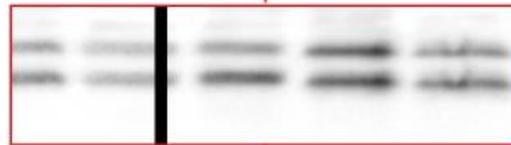
Image in question

Ashe uploaded this Western blot to PubPeer after Schrag said the version published in *Nature* showed cut marks suggesting improper tampering with bands portraying A β *56 and other proteins (black boxes added by Ashe). The figure shows levels of A β *56 (dashed red box) increasing in older mice as symptoms emerge. But Schrag's analysis suggests this version of the image contains improperly duplicated bands.



1 Spot the similarities

Some bands looked abnormally similar, an apparent manipulation that in some cases (not shown) could have made A β *56 appear more abundant than it was. One striking example (red box) ostensibly shows proteins that emerge later in the life span than A β *56.



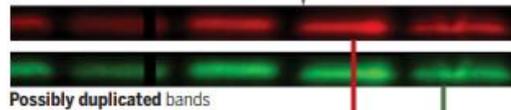
2 Match contrast

Schrag matched the contrast level in the two sets of bands for an apples-to-apples comparison.



3 Colorize and align

Schrag turned backgrounds black to make the bands easier to see, then colorized them and precisely matched their size and orientation.



4 Merge

He merged the sets of colorized bands. The areas of the image that are identical appear in yellow.



5 Calculate similarity

Schrag then calculated the correlation coefficient, showing the strength of the relationship between the merged bands. Identical images show a correlation of 1, and display as a straight 45° angle line. These bands show a 0.98 correlation, highly unlikely to occur by chance.

This heat map shows one point for each group of pixels compared. Red indicates dense areas of the original image, such as the center of a band; purple indicates sparse areas.

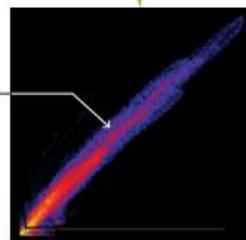


Figura 3: Posibles imágenes duplicadas⁶²

7. OTRAS OPCIONES DE MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Focalizarse en el desarrollo de fármacos frente a la EA nos distrae de otras medidas y fármacos (contra la diabetes, hipertensión arterial, depresión, sordera...) con clara relación preventiva de la enfermedad, así como de otras demencias. Según un informe de 2020 de la comisión Lancet, intervenciones sobre 12 factores de riesgo manejables podrían retrasar e incluso prevenir cerca de un 40 % de los casos de demencia, especialmente en los niveles socioeconómicos más bajos⁷⁹. Dirigir recursos económicos a prevenir factores de riesgo modificables podría ofrecer mayores beneficios frente a la EA que los tratamientos de los pacientes que ya desarrollaron la enfermedad⁶⁴.

7.1. ACTIVIDAD FÍSICA COMO MEDIDA PREVENTIVA Y TERAPÉUTICA

La actividad física desencadena modificaciones en el cerebro a múltiples niveles, incluyendo

cambios anatómicos, fisiológicos, celulares y moleculares. Esto se logra mediante una cascada de procesos como la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), la generación de nuevas neuronas (neurogénesis), la creación de nuevas conexiones sinápticas (sinaptogénesis) y la activación de factores neurotróficos que promueven la salud cerebral, mejorando así el aprendizaje, la memoria y la función cognitiva. Se ha demostrado que uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad es la falta de actividad física.

Es considerado a un adulto mayor físicamente activo cuando realiza actividad física de intensidad moderada un mínimo de 30 minutos, 5 días a la semana (o 20 minutos, 5 días a la semana si la actividad es de intensidad elevada). Los adultos mayores que practican ejercicio tienen más probabilidades de mantener la cognición. La diversidad en el diseño de los estudios hasta la fecha sobre este tema es notable, siendo la mayoría de ellos estudios observacionales. En estos, se emplean cuestionarios subjetivos con los voluntarios, lo que sugiere que las conclusiones acerca del impacto de la actividad física en la EA deben ser interpretadas con precaución. La mayoría de los estudios revisados resaltan la importancia de llevar a cabo ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar con precisión la efectividad de programas específicos de actividad física en la prevención de la progresión de esta enfermedad⁶⁵.

La actividad física parece tener un papel más destacado en la prevención del Alzheimer cuando la realizan adultos mayores sanos, en comparación con su aplicación como tratamiento cuando la enfermedad está establecida. Promoviendo cambios en el estilo de vida en las fases de la enfermedad previas a la aparición de síntomas y previa a la demencia podría retrasar hasta un tercio de las demencias en el mundo.

Un análisis conjunto de 16 estudios con más de 160.000 participantes reveló que la práctica regular de actividad física se asoció con una reducción del 45% en el riesgo de desarrollar EA (hazard ratio = 0,55 intervalo de confianza del 95%: 0,36-0,84, p = 0,006). En una muestra de 716 sujetos mayores seguidos durante 3,5 años, se observaron resultados similares en la evaluación del riesgo de padecer la enfermedad. Los con bajos niveles de actividad física diaria mostraron un 53 % más de probabilidades de desarrollar EA que los que tienen una vida más activa (índice de riesgo = 0,477, intervalo de confianza del 95 %: 0,273-0,832).

Aunque existen discrepancias, los beneficios de realizar actividad física también se han descrito en individuos diagnosticados con deterioro cognitivo leve y EA (destaca un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, que contó con la participación de 100 individuos de entre 55 y 86 años con deterioro cognitivo leve, se encontró que seis meses de ejercicio de resistencia generaron mejoras significativas en la memoria, la atención y las funciones ejecutivas. Además, se observó que estos beneficios perduraron incluso 12 meses después de finalizado el período de intervención)⁶⁵.

7.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En las últimas décadas, la evidencia médica ha acumulado pruebas suficientes para respaldar la relación entre la hipertensión arterial (HTA) en la mediana edad y el riesgo de demencia en etapas avanzadas de la vida, así como la posibilidad de que el tratamiento antihipertensivo disminuya la prevalencia de la demencia⁶⁶.

La HTA es una enfermedad no transmisible que encabeza la lista de factores de riesgo con mayor impacto en las enfermedades a nivel mundial (7%), causando la muerte de casi 10 millones de personas en el mundo cada año ⁶⁷.

El primer Ensayo de Resultados Clínicos (ERC) que demostró la disminución de la incidencia de demencia mediante tratamiento antihipertensivo fue el estudio Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe). Este estudio formó parte del Proyecto de Prevención de la Demencia Vascul ar en Europa e incluyó a 2902 pacientes mayores de 60 años sin diagnóstico de demencia. Se utilizó nitrendipina como droga antihipertensiva, con la opción de añadir enalapril y/o hidroclorotiazida. Después de 2 años de seguimiento, la incidencia de demencia se redujo en un 50% (de 7,7 casos por 1000 pacientes/año a 3,8 casos por 1000 pacientes/año), y en un 55% en la fase extendida a los 4 años. Aunque el objetivo inicial del estudio fue prevenir la demencia vascular, el 64% de los casos fueron diagnosticados como demencia tipo EA ⁶⁶.

Los resultados de distintos ensayos clínicos fueron incluidos en diferentes metaanálisis aportando mayor evidencia sobre la efectividad del tratamiento antihipertensivo sobre la función cognitiva ⁶⁶.

Meta-análisis	Número de estudios	Número de sujetos	Resultados
PROGRESS, Syst-Eur, SHEP, HYVET meta-análisis [17]	4 ERC	14,946	Redujo incidencia de demencia (HR 0.87, IC95% 0.76-1.0)
Birns J et al. [57]	16 ERC	19,501	Efecto heterogéneo sobre diferentes funciones cognitivas
Chang-Quan H et al. [58]	14 longitudinales	69,563	Redujo incidencia de DV (RR 0.67, IC95% 0.52-0.87)
Levi Marpillat N et al. [56]	19 ERC + 11 estudios	18,515 + 831,674	Redujo riesgo incidencia demencia (HR 0.91, IC95% 0.89-0.94)
Rouch L et al. [38]	11 ERC + 9 MA	1,346,176	Redujo incidencia y progresión de DC y demencia (DV y EA).
Guangli Xu et al. [59]	10 ERC	30,895	Redujo incidencia de demencia (RR 0.86, IC95% 0.75-0.99). BCC y ARA superiores.

ERC: Estudio randomizado controlado; MA: meta-análisis; EA: Enfermedad de Alzheimer; DV: demencia vascular; DC: deterioro cognitivo.

Figura 7. Resultados de los metaanálisis ⁶⁶.

7.3. DIABETES MELLITUS Y ALZHEIMER

La diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de EA, y la hiperglucemia clínica y preclínica se caracteriza por resistencia a la insulina ⁶⁸. La obesidad, en particular la grasa visceral, muestra una correlación negativa con la sensibilidad a la insulina. La liberación de ácidos grasos libres por parte de los adipocitos puede inhibir las vías de señalización de la insulina, lo que resulta en resistencia a la insulina ⁶⁹. La resistencia a la insulina se define como una capacidad de respuesta reducida del tejido a la acción de la insulina ⁶⁸.

Uno de los estudios para demostrar esta correlación se llevó a cabo en Rotterdam y se basó en 3.139 participantes. Ninguno de los participantes tenía demencia ni antecedentes de diabetes al inicio del estudio, y se les midieron los niveles de glucosa e insulina en ayunas. La resistencia a la insulina se calculó mediante la evaluación del modelo de homeostasis. Durante el período de seguimiento, 211 participantes desarrollaron EA, de los cuales 71 lo hicieron en los tres años siguientes al inicio del estudio. Se observó que niveles más altos de

insulina y resistencia a la insulina estaban asociados con un mayor riesgo de desarrollar EA en los tres años posteriores al inicio del estudio ⁶⁶.

Los estudios de imágenes estructurales, funcionales y de análisis de metabolitos en espectroscopía han permitido determinar los correlatos cerebrales del deterioro cognitivo en la diabetes mellitus (DM). A nivel global, estas imágenes han disminuido el volumen cerebral por la atrofia cortical y subcortical, y un aumento correspondiente en el tamaño de los ventrículos cerebrales. Los análisis regionales del cerebro han identificado al lóbulo temporal medial, y en particular al hipocampo, como las áreas más afectadas ⁷⁰.

En los estudios de neuroimágenes funcionales, se ha observado un patrón de alteración similar al encontrado en la EA. En un estudio realizado por Willette et al., se encontró que la resistencia a la insulina está asociada con un menor metabolismo de glucosa en el cerebro a nivel global ⁷⁰.

Se encontró una asociación con memoria inmediata, aprendizaje y memoria verbal, y velocidad del procesamiento de la información y flexibilidad cognitiva, aunque con esta última resultó ser débil ⁶⁸.

En conclusión, la evidencia es consistente en proponer mecanismos que explican la patogenia de alteraciones cerebrales en la DM, algunos de ellos emparentados con la fisiopatología de la EA ⁷⁰.

7.4. ALZHEIMER Y PÉRDIDA DE AUDICIÓN

El sonido puede estimular el cerebro, por eso la pérdida auditiva puede tener un efecto profundo en la salud, especialmente entre adultos mayores ⁷¹. Aproximadamente una de cada 3 personas en los Estados Unidos entre 65 y 74 años tiene pérdida auditiva, según los Institutos Nacionales de Salud. Un estudio de 2016 en el American Journal of Public Health encontró que alrededor de dos tercios de los adultos de 70 años o más sufren de discapacidad auditiva que puede afectar la comunicación diaria ⁷¹.

Un estudio trató de estudiar la relación entre la pérdida auditiva y el desarrollo de demencia. El estudio incluyó 639 individuos con edades comprendidas entre 36 y 90 años y se realizó una mediana de seguimiento de 11.9 años, en los cuales se desarrollaron 58 casos de demencia, de las cuales 37 fueron EA ⁷². Concluyó que las personas con pérdida auditiva leve tenían casi el doble de riesgo de desarrollar demencia en comparación con las personas con audición normal. Aquellos con pérdidas moderadas tenían tres veces más riesgo, mientras que aquellos con pérdidas graves tenían cinco veces más riesgo ⁷².

La pérdida de audición está estrechamente ligada al aislamiento social y la soledad. Se sabe desde hace tiempo que el aislamiento social y la soledad están asociados con resultados de salud significativos relacionados con la edad, como la demencia y el deterioro cognitivo ⁷¹.

En julio de 2023, se presentaron por primera vez los resultados del estudio Aging and Cognitive Health Assessment in Elders (ACHIEVE) en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer 2023, tanto en Ámsterdam, Países Bajos, como en línea. ACHIEVE es

el mayor ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre el uso de audífonos para reducir el deterioro cognitivo a largo plazo en adultos mayores⁷³.

El estudio ACHIEVE es un ensayo aleatorio de adultos mayores de entre 70 y 84 años con pérdida auditiva no tratada y sin deterioro cognitivo sustancial, realizado en cuatro sitios de EE. UU. Se reclutaron 977 participantes en total de dos poblaciones de estudio: y 739 voluntarios comunitarios sanos reclutados recientemente para el estudio⁷³.

El resultado más interesante fue la comparación de la intervención auditiva del subgrupo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) versus el control, en la que se observó una desaceleración del deterioro cognitivo del 48%. Los investigadores observaron que los participantes del estudio ARIC tenían más factores de riesgo de deterioro cognitivo, puntuaciones cognitivas iniciales más bajas y una tasa más rápida de deterioro cognitivo a tres años durante el estudio que los demás⁷¹.

“La pérdida de audición es muy tratable en la vejez, lo que la convierte en un importante objetivo de salud pública para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, junto con otros factores de riesgo de demencia, como una menor educación en los primeros años de vida, presión arterial alta, aislamiento social e inactividad física.” Afirma Frank Lin, coinvestigador principal del estudio ACHIEVE⁷³.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La FDA aprobó recientemente dos terapias con anticuerpos antiamiloides para pacientes con EA temprana: aducanumab y lecanemab. Estos medicamentos de infusión se celebran como éxitos nominales, atenuados por su modesto impacto en la progresión de la enfermedad. En la escala CDR en el ensayo Clarity AD, el descenso a lo largo de 18 meses fue de 1,21 puntos con el lecanemab y 1,66 puntos con el placebo, con una diferencia absoluta de 0,45 puntos⁵². En el caso del aducanumab, en los ensayos EMERGE y ENGAGE, solo se encontraron diferencias significativas en la escala CDR en el grupo de dosis alta frente al grupo placebo del estudio EMERGE tras 78 semanas (-0,39; IC del 95 %, -0,694 a -0,086), que fueron menores que el cambio clínicamente importante sugerido en la escala (1 a 2 puntos). Son resultados similares a los obtenidos con inhibidores de la acetilcolinesterasa⁵¹.

Además, conlleva una advertencia de recuadro negro sobre hemorragias cerebrales: ARIA-H se presentó en el caso de aducanumab en el 19% (frente a 7% en placebo)⁴⁸ y lecanemab en el 17,3% (frente a 9% en placebo)⁵⁴. También presentaron riesgo elevado de ARIA-E (edema), presentándolo en un 35% en el caso de aducanumab (frente a 3% en placebo)⁵⁷ y en un 19% en lecanemab (frente a 7% en placebo)⁵⁴.

A todo esto, hay que añadir la posible necesidad de genotipado APOE y exploraciones PET, el requisito de resonancias magnéticas frecuentes para monitorear la inflamación cerebral inducida por medicamentos y hemorragia cerebral y los inconvenientes y gastos excepcionales de la terapia de infusión de medicamentos, que también limitan el acceso a poblaciones rurales o desatendidas.

Son terapias de un costo muy elevado: aducanumab inicialmente listó el coste anual en 56,000\$ por persona, pero se redujo a 28.000\$ a comienzos del 2022 para hacerlo más asequible⁵⁰ y lecanemab cuando se administra a dosis recomendada de 10mg/kg una vez

cada dos semanas suma un coste anual de 26,500\$⁵². Todo esto sin contar todas las visitas médicas frecuentes, escáneres cerebrales, test de laboratorio....

Más recientemente se ha observado la posible reducción del volumen cerebral con el tiempo, algo que no se comprende del todo. Para añadir complejidad, la eficacia del fármaco puede variar según el género y el genotipo APOE y el grado de depósito de tau. Finalmente, el uso reglamentario de estos fármacos está restringido a pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana, es decir, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer leve.

Otros fármacos en desarrollo como donanemab o simufilam tampoco han demostrado ser capaces de modificar el curso de la enfermedad. En el caso de donanemab además los efectos adversos son muy frecuentes (sangrado cerebral en 31,4% frente a 13,2% en placebo y edema cerebral en 24% frente a 2,1% en placebo). Son terapias muy caras y que también tienen como única diana pacientes con EA temprana^{57,58}.

9. CONCLUSIONES

En la investigación sobre la EA la hipótesis colinérgica y la hipótesis amiloide han tenido trayectorias similares, dominando el campo durante años y centrando sus esfuerzos en fármacos con una única diana bioquímica/molecular.

Aunque muchos investigadores creen que el β -amiloide está involucrado en la patología del Alzheimer, hoy en día, nunca se ha demostrado que la proteína sea la causa de esta. Se trata de una patología multifactorial, una mezcla de factores neurodegenerativos, genéticos, metabólicos, vasculares y ambientales⁵⁸.

Los nuevos anticuerpos monoclonales frente a los depósitos amiloides han fracasado en su misión de modificar y frenar el curso de la enfermedad.

Desafortunadamente, ese dominio de la teoría amiloide en la investigación suprimió otras ideas valiosas, compatibles con las ideas centrales de una cascada de amiloide. Esto eliminó toda la diversidad de nuestra cartera de investigación.

De acuerdo con un estudio publicado por la comisión Lancet en 2020, abordar hasta 12 factores de riesgo modificables podría retardar o incluso evitar aproximadamente el 40% de los casos de la EA, particularmente entre las personas de niveles socioeconómicos más bajos⁷⁹. Dirigir recursos financieros hacia estas estrategias podría proporcionar beneficios significativos a los pacientes en comparación con los tratamientos farmacológicos para el Alzheimer⁶⁴.

10. AGRADECIMIENTOS

Con este trabajo termina una etapa muy bonita de mi vida, que aún con momentos duros, me ha hecho crecer como persona y convertirme en quien siempre he querido ser.

En primer lugar, quiero agradecer a mi directora, María Amor Hurlé, por tutorizar y guiar este trabajo y aportarme una visión distinta sobre muchas realidades de la medicina.

También a mis padres y hermano por el apoyo incondicional y por creer en mí por encima de todo y en todo momento.

Y por último a mis amigos, por todos los buenos momentos pasados, pero sobre todo, por los que quedan por pasar.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023 Apr;19(4):1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36918389.
2. Zanetti O, Solerte SB, Cantoni F. Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49 Suppl 1:237-43. doi: 10.1016/j.archger.2009.09.035. PMID: 19836639.
3. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(5):455-532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4
4. Molina D. M. EL ROL DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO Y EN EL SEGUIMIENTO DE LAS DEMENCIAS. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2016 May;27(3):319-31.
5. Eloy Rodríguez Rodríguez. *Apuntes neurología. Enfermedad de Alzheimer*
6. *Plan Integral de Alzheimer y otras demencias 2019-2023 (Internet).* Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
7. Ferreira-Vieira, T.H.; Guimaraes, I.M.; Silva, F.R.; Ribeiro, F.M. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr. Neuropharmacol.* 2016, 14, 101-115.
8. Monczor, M. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Curr. Med. Chem. Cent. Nerv. Syst. Agents* 2005, 5, 5-13.
9. Hampel, H.; Mesulam, M.M.; Cuello, A.C.; Farlow, M.R.; Giacobini, E.; Grossberg, G.T.; Khachaturian, A.S.; Vergallo, A.; Cavado, E.; Snyder, P.J.; et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain A J. Neurol.* 2018, 141, 1917-1933.
10. Paroni, G.; Bisceglia, P.; Seripa, D. Understanding the amyloid hypothesis in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis. Jad* 2019, 68, 493-510.
11. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992 Apr 10;256(5054):184-5. doi: 10.1126/science.1566067. PMID: 1566067. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1566067>
12. *APOE y enfermedad de Alzheimer (Internet).* Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/133263/RUEDA%20SOLIS%20MARIA.pdf?sequen>

ce=1&isAllowed=y

13. Pérez Romero A, González Garrido S. La importancia de los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) en la enfermedad de Alzheimer. *Neurologia*. 2016;33(6):378–84
14. Etapas de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. *Alzheimer's Disease and Dementia*. 2022. Disponible en: [https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas#Alzheimer%20leve%20\(etapa%20temprana\)](https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas#Alzheimer%20leve%20(etapa%20temprana))
15. ¿Que es el Alzheimer? -Fundación española de Alzheimer (internet). Disponible en: <https://alzfae.org/el-alzheimer/>
16. Test mini mental (internet). Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/diccionario-enfermedades/test-mini-mental>
17. MoCA: Test de evaluación cognitiva Montreal (internet): Disponible en: <https://comunicacionydemencias.com/test-moca-demencia/>
18. Serrano C, Allegri RF, Drake M, Butman J, Harris P, Nagle C, Ranalli C. Versión abreviada en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2001;33 (07):624-627
19. Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 1:237-43. doi: 10.1016/j.archger.2009.09.035. PMID: 19836639.
20. Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging*. 2011;32:1733–41. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.008.
21. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, Puerta E, Ramírez MJ. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med*. 2021 Jan 27;2(1):39–50. Spanish. doi: 10.1515/almed-2020-0109. PMCID: PMC10197768.
22. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;69:89-95
23. Robinson R, Amin B, Guest P. Multiplexing biomarker methods, proteomics and considerations for Alzheimer's disease. In: Guest P, editor. *Proteomic methods in neuropsychiatric research*. vol 974 2017. pp. 24–37.
24. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, Galasko D, Chang L, Miller B, Clark C, Green R, et al. Reduction of beta-amyloid peptide₄₂ in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1995 Oct;38(4):643-8. doi: 10.1002/ana.410380413. PMID: 7574461.
25. Robinson R, Amin B, Guest P. Multiplexing biomarker methods, proteomics and considerations for Alzheimer's disease. In: Guest P, editor. *Proteomic methods in neuropsychiatric research*. vol 974 2017. pp. 24–37.
26. Hu YY, He SS, Wang XC, Duan QH, Khatoon S, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Wang JZ. Elevated

levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Neurosci Lett.* 2002 Mar 8;320(3):156-60. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00047-2. PMID: 11852185.

27. Ertekin-Taner N, Younkin LH, Yager DM, Parfitt F, Baker MC, Asthana S, Hutton ML, Younkin SG, Graff-Radford NR. Plasma amyloid beta protein is elevated in late-onset Alzheimer disease families. *Neurology.* 2008 Feb 19;70(8):596-606. doi: 10.1212/01.WNL.0000278386.00035.21. Epub 2007 Oct 3. PMID: 17914065.

28. Lövheim H, Elgh F, Johansson A, Zetterberg H, Blennow K, Hallmans G, et al. Plasma concentrations of free amyloid β cannot predict the development of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia.* 2017;13:778–82. doi: 10.1016/j.jalz.2016.12.004.

29. Ogawa K, Yamada T, Tsujioka Y, Taguchi J, Takahashi M, Tsuboi Y, Fujino Y, Nakajima M, Yamamoto T, Akatsu H, Mitsui S, Yamaguchi N. Localization of a novel type trypsin-like serine protease, neurosin, in brain tissues of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000 Aug;54(4):419-26. doi: 10.1046/j.1440-1819.2000.00731.x. PMID: 10997858.

30. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, Weiner MW, Aisen P, et al. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2017;74:557–66. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.6117.

31. de la Monte SM, Wands JR. The AD7C-NTP neuronal thread protein biomarker for detecting Alzheimer's disease *Frontiers in Bioscience : a Journal and Virtual Library.* 2002 Apr;7:d989-96. DOI: 10.2741/monte. PMID: 11897561.

32. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614–29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0. Lancet Publishing Group.

33. Reitz C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015 Mar;15(3):339-48. doi: 10.1586/14737159.2015.1002469. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25634383; PMCID: PMC4677675.

34 .Biogen's Abandonment of AD Drug No Surprise, Experts Say [Internet]. *Medscape.* Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/biogens-abandonment-controversial-alzheimers-drug-no-2024a10002aq?ecd=WNL_trdalrt_pos1

35. Anand, P.; Singh, B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch. Pharmacol Res.* 2013, 36, 375–399.

36. Sharma, K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2019, 20, 1479–1487.

37. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020 Feb 29;12:1179573520907397. doi: 10.1177/1179573520907397. PMID: 32165850; PMCID: PMC7050025.

38. Cacabelos, R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2007, 3, 303–333.
39. Kumar, A.; Sharma, S. Donepezil. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020; Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>
40. Annicchiarico, R.; Federici, A.; Pettenati, C.; Caltagirone, C. Rivastigmine in Alzheimer's disease: Cognitive function and quality of life. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007, 3, 1113–1123.
41. Scott, L.J.; Goa, K.L. Galantamine: A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2000, 60, 1095–1122.
42. Kuns, B.; Rosani, A.; Varghese, D. Memantine. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020; Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
43. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología [Internet]*. 2011 Jun 1;26(5):301–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-anticuerpos-monoclonales-aspectos-basicos-S0213485310002914>
44. Tonegawa, S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302, 575–581 (1983). <https://doi.org/10.1038/302575a0>
45. Lucinda Villaescusa Castillo. Producción de anticuerpos monoclonales (internet). Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2017/12/13/120423.pdf>
46. Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med (Lond)*. 2017 Jun;17(3):220-232. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-220. PMID: 28572223; PMCID: PMC6297577.
47. Biogen Inc. ADUHELM™ (aducanumab-avwa): información de prescripción de EE. UU. 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
48. Dhillon, S. Aducanumab: Primera aprobación. *Drogas* 81, 1437–1443 (2021). <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1007/s40265-021-01569-z>
49. Chin E, Jaqua E, Safaeipour M, Ladue T. Conventional Versus New Treatment: Comparing the Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors and N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist With Aducanumab. *Cureus*. 2022 Nov 3;14(11):e31065. doi: 10.7759/cureus.31065. PMID: 36475205; PMCID: PMC9719396.
50. Mahase E: FDA approves controversial Alzheimer's drug despite uncertainty over effectiveness. *BMJ*. 2021, 373:n1462. 10.1136/bmj.n1462
51. Day GS, Scarmeas N, Dubinsky R, Coerver K, Mostacero A, West B, Wessels SR, Armstrong MJ. Aducanumab Use in Symptomatic Alzheimer Disease Evidence in Focus: A Report of the AAN Guidelines Subcommittee. *Neurology*. 2022 Apr 12;98(15):619-631. doi: 10.1212/WNL.0000000000200176. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35197360; PMCID: PMC9012273.

52. Ethell D, Ethell I. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. *J Neurosci Res.* 2007 Jan;85(13):2813-23. doi: 10.1002/jnr.21384. PMID: 17366617.
53. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis* 2015;43:575-588.
54. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
55. Biogen Inc. Biogen, the CHMP, and EMA accept for review lecanemab for Alzheimer's disease. *Cision PR Newswire.* Published online November 26, 2021. Accessed April 19, 2022. <https://www.prnewswire.com/news-releases/biogen-the-chmp-and-ema-accept-for-review-lecanemab-for-alzheimers-disease-301431469.html>
56. Demattos RB, Lu J, Tang Y, Racke MM, DeLong CA, Tzaferis JA, Hole JT, Forster BM, McDonnell PC, Liu F, Kinley RD, Jordan WH, Hutton ML. A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron.* 2012 Dec 6;76(5):908-20. doi: 10.1016/j.neuron.2012.10.029. PMID: 23217740.
57. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1691-1704. doi:10.1056/NEJMoa2100708
58. *New Alzheimer's Drugs: Setting Realistic Expectations [Internet].* Medscape. [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/994672>
59. Meglio M. Alzheimer Agent Simufilam Not Associated With ARIA-E, Phase 3 Reports Show. *wwwneurologylivecom [Internet].* 2023 Oct 27 [cited 2024 Apr 28];7. Available from: <https://www.neurologylive.com/view/alzheimer-agent-simufilam-not-associated-aria-phase-3>
60. Malhotra S, Patel P, Hendrix S, et al. Results of a phase 2 randomized withdrawal study of simufilam in mild-to-moderate Alzheimer disease. Presented at *Clinical Trials on Alzheimer's Disease conference; October 24-27, 2023; POSTEER LB23*
61. MS MW. *Topline results of Phase 3 studies of simufilam for Alzheimer's due this year [Internet].* alzheimersnewstoday.com. 2024. Available from: <https://alzheimersnewstoday.com/news/topline-results-phase-3-studies-simufilam-alzheimers-due-this-year/>
62. Piller C. *Potential fabrication in research images threatens key theory of Alzheimer's disease [Internet].* Science. 2022. Available from: <https://www.science.org/content/article/potential-fabrication-research-images-threatens-key-theory-alzheimers-disease>
63. Schneider L. *Sylvain Lesné is a failed scientist [Internet].* For Better Science. 2022. Available from: <https://forbetterscience.com/2022/07/27/silvain-lesne-is-a-failed-scientist/>

64. Molchan S, Fugh-Berman A. Are New Alzheimer Drugs Better Than Older Drugs? *JAMA Intern Med.* 2023;183(9):902–903. doi:10.1001/jamainternmed.2023.3061
65. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, Blasco-Lafarga C, Garcia-Dominguez E, Carretero A, Correas AG, Viña J, Gomez-Cabrera MC. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci.* 2020 Sep;9(5):394-404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32780691; PMCID: PMC7498620.
66. Vicario A, Cerezo GH. Efectos del tratamiento y las drogas anti-hipertensivas sobre la función cognitiva: deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer. *Rev. Fed. Arg. Cardiol. [Internet].*
67. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-2260. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8
68. Zaldívar R. *Mujer, Pobreza y Salud en América Latina.* *Rev. Med. Chile [Internet].* 2004 [citado 23 de marzo de 2022];132(10). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004001000014&lng=es.
69. Cuadernos de la OMS sobre la Investigación en Medicamentos No 1, 1990: Medicamentos esenciales [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 1990 [citado 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39318>.
70. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes.* 2004;53(2):474-481. doi:10.2337/diabetes.53.2.474
71. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):330-340. doi:10.3945/ajcn.115.120826
72. Scott TM, Tucker KL, Bhadelia A, et al. Homocysteine and B vitamins relate to brain volume and white-matter changes in geriatric patients with psychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004;12(6):631-638. doi:10.1176/appi.ajgp.12.6.631
73. Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Mild Cognitive Impairment and Cognitive-Motor Relationships in Elderly People: The "Kurihara Project". *Dementia Geriatr Cogn Dis Extra.* 2017;7(1):101-111. doi:10.1159/000457702
74. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). *Mov Disord.* 2006;21(6):800-808. doi:10.1002/mds.20808
75. Camacho V, Gómez-Grande A, Sopena P, García-Solís D, Gómez Río M, Lorenzo C, et al. PET amiloide en enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.* 2018 Nov;37(6):397–406.

76. Maragall FP. Alzheimer “familiar”: cuando la genética es determinante [Internet]. *blog.fpmaragall.org*. Disponible en: <https://blog.fpmaragall.org/alzheimer-familiar>
77. Maragall FP. Síndrome de Down y Alzheimer: ¿Cómo se relacionan? [Internet]. *blog.fpmaragall.org*. Disponible en: <https://blog.fpmaragall.org/sindrome-de-down-y-alzheimer>
78. *The Advantages and Limitations of Monoclonal Antibodies in Biotechnology* [Internet]. MyBioSource Learning Center. Disponible en: <https://www.mybiosource.com/learn/8947-2/>
79. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jul 30;396(10248):413–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392084/>
80. Funrock P. Are murine monoclonal antibodies still relevant for modern medicine? [Internet]. ProteoGenix. 2019. disponible en: <https://www.proteogenix.science/scientific-corner/antibody-production/murine-monoclonal-antibodies-and-their-use-in-modern-medicine/>
81. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol*. 2021 Nov;20(11):930-942. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00245-3. PMID: 34687637; PMCID: PMC9387748.

12. ANEXOS

ANEXO 1: Clinical Dementia Rating- CDR

Escala Clínica de Demencia

Clinical Dementia Rating - CDR (Hughes et al., 1982)

CDR Global

 .

PUNTAJE	SIN DETERIORO 0	CUESTIONABLE 0.5	LEVE 1	MODERADO 2	SEVERO 3
MEMORIA <input type="text"/> . <input type="text"/>	Sin pérdida de memoria o tan sólo olvidos leves inconsistentes.	Olvidos leves consistentes. Recuerdo parcial de eventos. "Olvidos Benignos".	Moderada pérdida de memoria; más marcada para eventos recientes. El trastorno interfiere con las actividades de la vida diaria.	Severa pérdida de memoria; sólo recuerda material sólidamente aprendido; el material nuevo se pierde rápidamente.	Severa pérdida de memoria; sólo conserva fragmentos de la información.
ORIENTACIÓN <input type="text"/> . <input type="text"/>	Completamente orientado.	Completamente orientado excepto por una leve dificultad con las relaciones temporales.	Moderada dificultad con las relaciones temporales; orientado en espacio en el lugar del examen, puede tener desorientación geográfica en otros sitios.	Severa dificultad con las relaciones temporales; usualmente desorientado en tiempo y ocasionalmente en espacio.	Solamente conserva orientación autopsíquica (hacia la propia persona).
JUICIO <input type="text"/> . <input type="text"/>	Resuelve los problemas de todos los días, finanzas y negocios; juicio adecuado comparado con rendimiento previo.	Leve compromiso en resolución de problemas, semejanzas y diferencias.	Moderada dificultad en el manejo de problemas, semejanzas y diferencias; juicio social generalmente conservado.	Severa dificultad en el manejo de problemas, semejanzas y diferencias; juicio social usualmente afectado.	Incapaz de hacer juicios o de resolver problemas.
VIDA SOCIAL <input type="text"/> . <input type="text"/>	Funcionalmente independiente con rendimiento habitual en el trabajo, compras, negocios, finanzas y en grupos sociales.	Leve compromiso en su rendimiento laboral, compras, negocios, finanzas y en interacción social.	Incapaz de actuar independientemente en estas actividades aunque aún puede realizar algunas de ellas; puede parecer normal en una inspección casual.	No tiene actividad independiente fuera de la casa. Aparenta hallarse suficientemente bien como para poder ser incorporado en actividades fuera de casa.	Aparenta estar demasiado enfermo como para ser involucrado en actividades fuera de casa.
CASA/AFICIONES (HOBBIES) <input type="text"/> . <input type="text"/>	Vida doméstica (hogareña)/hobbies e intereses intelectuales preservados.	Vida doméstica (hogareña)/hobbies e intereses intelectuales levemente comprometidos.	Leve pero definitivo compromiso de las actividades hogareñas; las tareas y hobbies más complejos se abandonan.	Se preservan las actividades simples, intereses muy restringidos y mal mantenidos.	No realiza actividades significativas en el hogar.
CUIDADO PERSONAL <input type="text"/> . <input type="text"/>	Totalmente capaz de cuidado personal.	NO APLICABLE	Requiere estímulo.	Requiere asistencia para vestirse, para su higiene personal y encargarse de sus efectos personales.	Requiere mucha ayuda con el cuidado personal; frecuente incontinencia.

Figura 8. Puntuación CDR (Hughes et al., 1982)

ANEXO 2: MINIMENTAL TEST

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)	
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>	
Nombre:	Varón [] Mujer []
Fecha:	F. nacimiento: Edad:
Estudios/Profesión:	Núm. Historia:
Observaciones:	
¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)	ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos interseccionados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.	LENGUAJE (máx. 9)
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia	PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

ANEXO 4: QALYs y DALYs

QALYs y DALYs

Un año de vida ajustado por calidad (AVAC o QALY) corresponde a un año en perfecto estado de salud. Años pasados con estados de salud no perfectos (p. ej, con enfermedad de Alzheimer) se les asigna un peso (utilidad para la salud) calculado en base a las preferencias por el estado de salud. Un peso de 1 significa salud perfecta, mientras que un peso de cero significa que el estado de salud es equivalente a la muerte. Los pesos bajo cero también son teóricamente posible, lo que indica un estado de salud peor que la muerte.⁶

Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALYs) son un constructo que, al igual que los AVAC, resume la morbilidad y mortalidad en un solo índice. El número de AVAD es calculado con:

DALY=YLL (Years of life lost)+YLD (years of life with disability)⁶

Figura 9: QALYs y DALYs⁶