



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

INMUNOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

3 de diciembre 2020

Autor: Milandolina Zenaida Milea

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1 Generalidades de la Enfermedad de Alzheimer	4
2.2 Epidemiología	5
2.3 Etiología.....	6
2.4 Base genética de la Enfermedad de Alzheimer	6
2.5 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer	7
2.6 Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer	9
2.7 Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer	10
3.OBJETIVOS	11
3.1 Objetivo principal.....	11
3.2 Objetivos secundarios.....	11
4. METODOLOGÍA	12
4.1 Diseño	12
4.2 Estrategia de búsqueda	12
4.3 Criterios de inclusión y de exclusión	14
4.4 Extracción de datos	14
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
5.1 Inmunoterapia activa vs. Inmunoterapia pasiva.....	16
5.2 Inmunoterapia pasiva	16
5.2.1 Bapineuzumab.....	17
5.2.2 Solanezumab	20
5.2.3 BAN 2401	21
5.2.4 Gantenerumab.....	23
5.2.5 Crenezumab	23
5.3 Inmunoterapia activa	24
5.3.1 ACC-001/QS21	25
5.3.2 CNP520	26
5.3.3 CAD-106	26
5.3.4 UB-311	27
5.3.5 ABvac40	28
5.4 Nuevos enfoques terapéuticos: AMBAR.....	32
6.CONCLUSIONES.....	33
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1. RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma de demencia más frecuente en adultos, presenta como característica principal el deterioro progresivo de la cognición y de la memoria, junto a cambios de personalidad y alteraciones en el comportamiento. Tiene un curso promedio de 7 a 10 años, que varía entre pacientes, si bien los síntomas suelen desarrollarse en las mismas etapas. Sin embargo, se considera que los cambios cerebrales comenzarían a producirse entre 10 y 20 años antes de la aparición de las manifestaciones clínicas.

Desde el punto de vista neuropatológico, la EA se inicia con la muerte neuronal en la corteza entorrinal, región muy importante para el aprendizaje y en la formación de recuerdos a largo plazo.

El tratamiento farmacológico es principalmente sintomático, si bien retrasa la pérdida de la función cognitiva, no detiene el progreso de la demencia. En este sentido, nuevas terapias, como la inmunoterapia contra la beta-amiloide, sobre la que se centra el presente trabajo, parece ser una línea prometedora en la que se utilizan péptidos sintéticos o anticuerpos monoclonales con el fin de disminuir el avance de la EA.

Para ello, se ha realizado una búsqueda en PUBMED de los ensayos clínicos realizados durante los últimos 5 años (2015-2020) con acceso gratuito. Se observa que la mayoría alcanzan la fase 2 e incluso la fase 3, pero al llegar a este punto, aparecen reacciones adversas graves o carecen de eficacia. Uno de los principales problemas que dificulta el desarrollo de fármacos eficaces es la falta de criterios diagnósticos objetivos validados y marcadores sólidos de la enfermedad.

El crecimiento exponencial de personas que padecen la EA hace que sea necesario y urgente valorar nuevas estrategias terapéuticas y la inmunoterapia tanto activa como pasiva van bien encaminados para buscar un tratamiento no solo sintomático, sino que también curativo y preventivo.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, inmunoterapia, vacunas, beta-amiloide.

2. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades de la Enfermedad de Alzheimer

La demencia es un término general que hace referencia a la disminución de la capacidad cognitiva que tiene consecuencias negativas e interfiere en las actividades de la vida cotidiana. La EA, es el tipo de demencia más común y 2/3 de los casos de demencia en mayores de 65 años o más.¹

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa en el que se produce un deterioro progresivo de las funciones cognitivas y conductuales, tales como la memoria, la comprensión, el lenguaje, la atención, el razonamiento y el juicio.¹

El inicio temprano (antes de los 65 años) es muy poco usual y únicamente representa el 10% de los casos. Actualmente, no existe una cura y los tratamientos disponibles van dirigidos a mejorar los síntomas de la enfermedad.¹

Los síntomas dependen del estadio en el que se encuentre el paciente. La enfermedad se clasifica en preclínica o presintomática, leve y en etapa de demencia, según el grado de deterioro cognitivo. El síntoma inicial más común es la pérdida episódica de la memoria a corto plazo, pero se mantiene de forma relativa la memoria a largo plazo. A este deterioro a corto plazo le sigue el deterioro en la resolución de problemas, el juicio, la falta de motivación y la desorganización. A continuación, se producen trastornos del lenguaje y el deterioro de las habilidades visuoespaciales.¹

Algunos síntomas como la apatía, el aislamiento social, la desinhibición, la agitación, la psicosis y la deambulación también son comunes en las etapas media y tardía. En las fases finales de la enfermedad aparecen síntomas como como dispraxia (dificultad para realizar las tareas motoras), disfunción olfativa, alteraciones del sueño, distonía (contracciones musculares involuntarias), acatisia (incapacidad de mantenerse quieto acompañada de sensación de inquietud corporal) y síntomas parkinsonianos. A continuación, los reflejos primitivos: incontinencia y dependencia de cuidadores; entre otros.¹

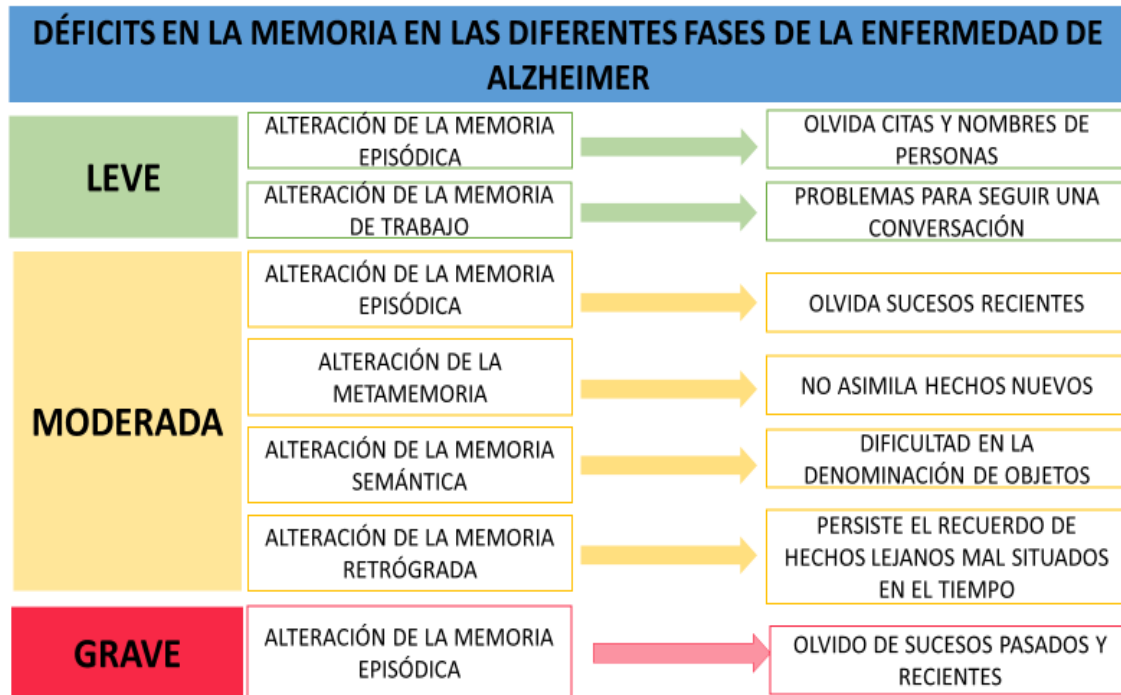


Figura 1. Resumen de los principales cambios que se producen en la memoria según el estadio de la enfermedad² García Nevares A.2019

2.2 Epidemiología

La prevalencia a día de hoy es de unos 24 millones y se prevé que estas cifras se multipliquen por 4 para el 2050. Su incidencia se duplica cada 5 años, a partir de los 65 años (aumenta 1% por año antes de los 65 años; 6% al año después de los 85 años). En cuanto a la prevalencia aumenta del 10% después de los 65 años al 40% después de los 85 años. Hay que destacar que la tasa de incidencia es ligeramente más elevada en mujeres, especialmente a partir de los 85 años.¹

Además, la mayoría de las personas con esta enfermedad viven en países pobres o en vías de desarrollo y la concienciación y preocupación por esta patología es escasa. A pesar de que en los próximos años se producirá un aumento del número total de afectados, este aumento no será uniforme, ya que las diferencias sociales y económicas producirán un aumento de casos en los países más pobres.

2.3 Etiología

La EA es una patología neurodegenerativa y progresiva producida por la muerte de las neuronas y su comienzo se produce en la corteza entorrinal y el hipocampo.¹

Algunos de los factores predisponentes a esta enfermedad son la edad avanzada (es el factor de riesgo más importante), el género mujer, antecedentes de enfermedad cerebrovascular (infartos hemorrágicos, infartos corticales isquémicos, valvulopatías y cambios en la sustancia blanca), traumatismo craneoencefálico, depresión, estrés psicológico crónico, enfermedades cardiovasculares (colesterol alto, diabetes tipo 2, presión arterial alta, obesidad), la mayor edad de los padres, el tabaquismo, los aumentos de los niveles de homocisteína, presentar el alelo APOE ϵ 4 y antecedentes familiares de demencia (tener un familiar de primer grado con EA aumenta el riesgo entre un 10% a un 30%).¹

Además, existe evidencia que los factores ambientales como la calidad del aire, los metales pesados tóxicos y las exposiciones a diferentes agentes químicos a lo largo de la vida laboral también contribuyen a la EA.³

Por otro lado, la educación superior, el uso de estrógenos en las mujeres, antiinflamatorios, leer, tocar instrumentos, una dieta saludable, realizar ejercicio aeróbico disminuyen el riesgo de padecer la EA.¹

2.4 Base genética de la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad presenta un componente genético. Se trata de un trastorno autosómico dominante y está relacionada con mutaciones en 3 genes:

- Gen *AAP* en el cromosoma 21: pueden producir una mayor generación y agregación de β -péptido amiloide.
- Presenilin 1 (*PSEN1*) en el cromosoma 14.
- Presenilin 2 (*PSEN2*) en el cromosoma 1.

Las mutaciones de *PSEN1* y *PSEN2* producen la agregación β -amiloide ya que intervienen en el procesamiento de la gamma-secretasa. Las mutaciones que se producen en estos tres genes representan entre el 5% y el 10% de todos los casos y la mayoría de la EA de inicio temprano.

Por otro lado, se encuentra la apolipoproteína E, que es un regulador del metabolismo de los lípidos que posee afinidad por la proteína β -amiloide y también es un marcador genético que aumenta el riesgo de EA. Las formas más esporádicas y familiares de la EA en mayores de 65 años se han asociado con la isoforma e4 del gen APOE (en el cromosoma 19). Este alelo APOEe4 no siempre produce la enfermedad, pero sí se ha observado que aproximadamente el 50% desarrolla la EA y en el 90% de los casos si poseen dos alelos. Por lo tanto, se puede afirmar que el alelo APOE e4 es un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Finalmente, en las formas familiares y esporádicas de la enfermedad existen variantes en el gen del receptor de sortilina, SORT1, transportador del gen APP desde la superficie de la célula al retículo endoplásmico de Golgi.¹

2.5 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

Los dos procesos patológicos que desencadenan la EA son:

- **Depósitos de beta-amiloide extracelular (placas seniles):** debido a la acumulación de proteínas beta-amiloides. Las placas neuríticas están formadas por péptidos de 39 a 43 aminoácidos de beta-amiloides. El beta-amiloide es un fragmento que tiene su origen en una proteína más grande llamada **Proteína Precursora de Amiloide** (APP). Dicha proteína es fundamental para el crecimiento de las neuronas, para su supervivencia y su reparación. En esta enfermedad la APP se divide en fragmentos más pequeños mediante proteólisis. Uno de estos fragmentos corresponde a la fibra de beta-amiloide, que se agrupa y se deposita fuera de las neuronas como formaciones macroscópicas densas llamadas placas seniles⁴ (Figura 2).

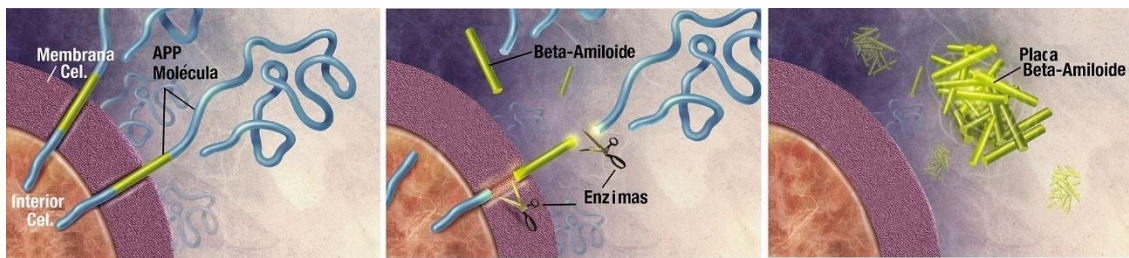


Figura 2. Enzimas actuando sobre la proteína precursora de amiloides (APP)⁵ Herrero Delgado L.2020

- Ovillos neurofibrilares intracelulares (filamentos helicoidales en pares):** por una agregación anormal de la proteína tau (taupatía). Las neuronas están formadas por citoesqueletos, que a la vez están hechas de microtúbulos, estos actúan como guías de nutrientes y moléculas desde el cuerpo de la neurona hasta los extremos de los axones y viceversa. Cada proteína tau estabiliza microtúbulos mediante su fosforilación, pero en la EA se produce una hiperfosforilación y se une con otras hebras tau formando los ovillos neurofibrilares, de esta manera se altera el sistema de transporte neuronal⁴ (Figura 3).

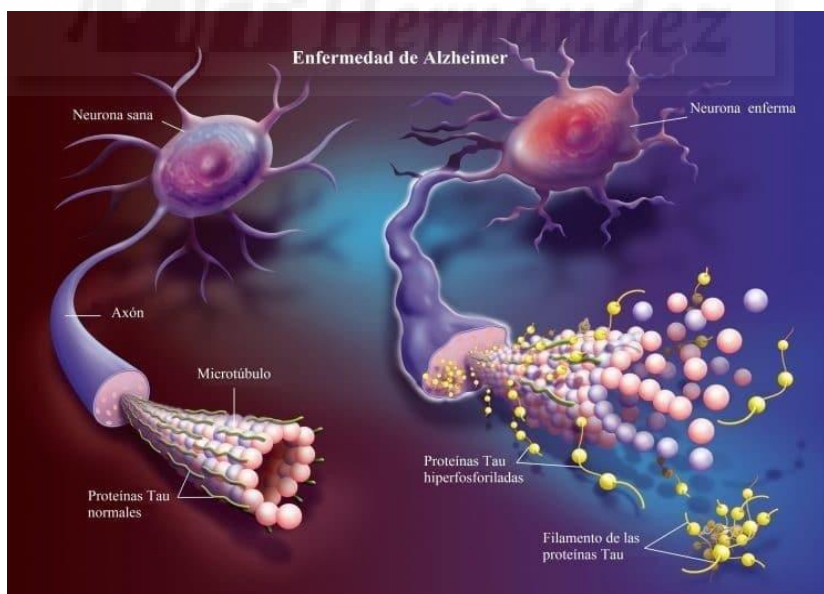


Figura 3. Desintegración de los microtúbulos en células cerebrales⁵ Herrero Delgado L. 2020

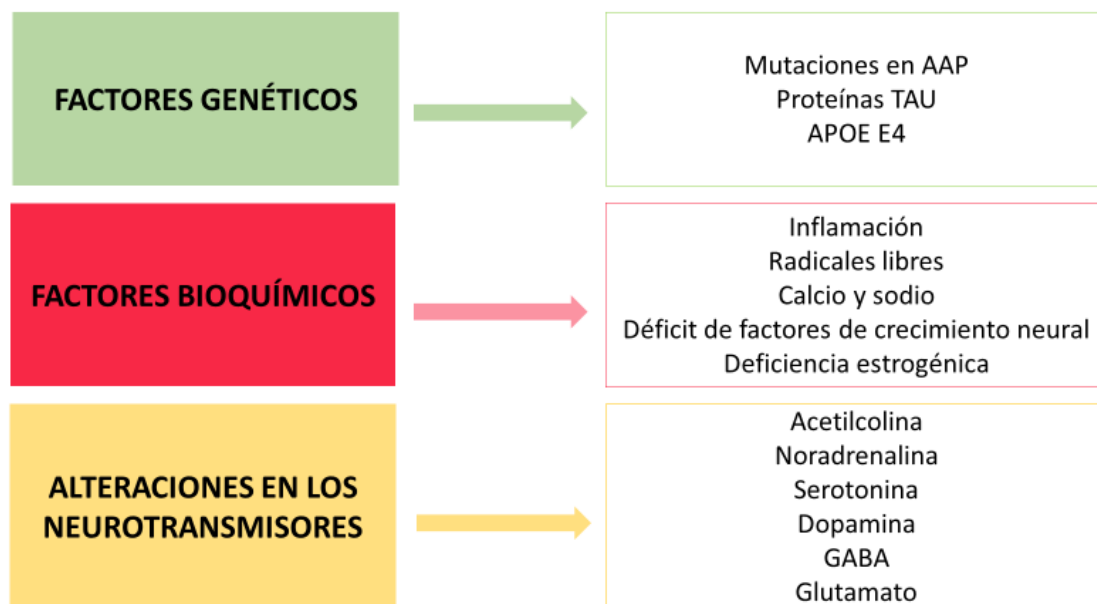


Figura 4. Otros factores que participan en la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

2.6 Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico es clínico. Se realiza una anamnesis tanto a los pacientes como a los cuidadores y familiares, y una exploración general y neurológica junto a una evaluación completa del estado mental del paciente; la prueba más utilizada es el Mini-Mental State Examination (MMSE).⁶

La enfermedad tiene un comienzo asintomático; en este período se producen cambios fisiopatológicos que se pueden observar analizando algunos biomarcadores de los niveles de la proteína tau, la amiloide-beta y la lesión neuronal (Figura 6).

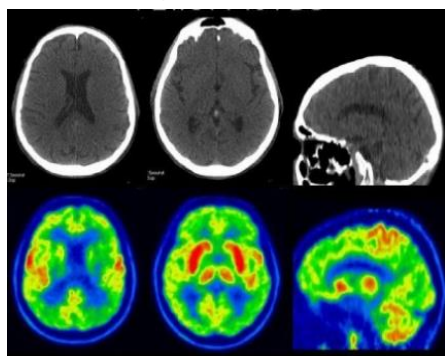


Figura 5. PET/CT de un paciente con EA⁷ Rojas C.2016

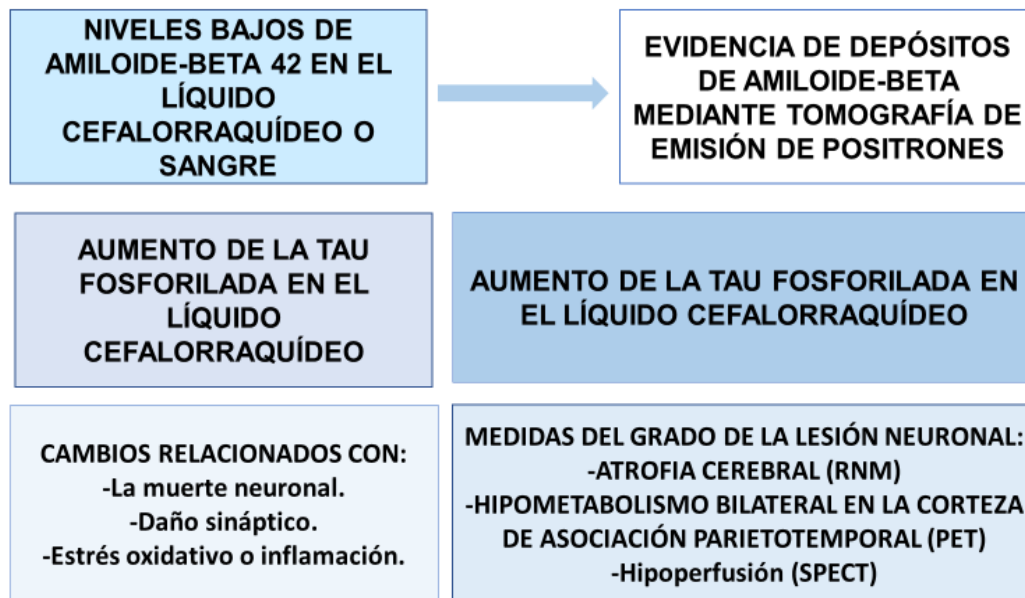


Figura 6. Indicadores de alteraciones fisiopatológicas

2.7 Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

Los principales tratamientos disponibles están enfocados a tratar los síntomas de deterioro cognitivo, pero no existe ningún fármaco que actúe de forma directa sobre la progresión de la enfermedad, por lo tanto, es una enfermedad incurable y terminal. Dichos tratamientos disponibles se clasifican según su mecanismo de acción.⁴

- **Inhibidores de la colinesterasa:** la acetilcolinesterasa es la enzima que degrada la acetilcolina (en esta enfermedad falta este neurotransmisor). El primer anticolinesterásico fue la tacrina que posteriormente fue retirada por producir hepatotoxicidad. Los tres fármacos pertenecientes a esta categoría son el donepezilo (*Aricept*), la rivastigmina (*Exelon* o *Prometax*) y la galantamina (*Reminyl*). En cuanto a sus efectos adversos presentan un perfil muy similar, destacando alteraciones gastrointestinales, anorexia y alteraciones cardíacas. Están indicados para fases leves y moderadas de la enfermedad.⁴
- **Memantina:** antagonista de los receptores de NMDA glutaminérgicos (el glutamato es un neurotransmisor excitatorio del SNS, el exceso de la

estimulación glutaminérgica puede producir reacciones intraneuronales tóxicas produciendo así la muerte celular), se utiliza en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad. Sus efectos adversos no son muy frecuentes y son de carácter leve, se incluyen alucinaciones, confusión, mareos, dolor de cabeza y fatiga.⁴

Además, se suelen indicar también otros fármacos para mejorar la sintomatología que produce esta enfermedad como son los ansiolíticos, neurolépticos, hipnóticos y antidepresivos.⁴

¿Por qué la inmunoterapia?

La tasa de prevalencia de la EA es muy preocupante y cada año el número de casos nuevos aumenta de forma considerable. Cuanto mayor es una persona, mayor es la probabilidad de que padezca EA, por lo tanto, el incremento de la esperanza de vida trae consigo más personas con la enfermedad. Se estima que en el año 2050 habrá aproximadamente 100 millones de personas con esta enfermedad (1 de cada 85 habitantes).⁸ Por ello, es muy importante seguir investigando. La inmunoterapia contra la beta amiloide, aunque no haya mostrado resultados definitivos para combatir la EA, los hallazgos observados llevan a adoptar una actitud optimista y esperanzadora.

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

- Hacer una revisión sobre los ensayos clínicos realizados sobre inmunoterapia en la EA.

3.2 Objetivos secundarios

- Establecer un breve contexto de las alternativas terapéuticas disponibles actualmente para tratar los síntomas de la EA.
- Destacar la importancia de seguir investigando en la línea de la inmunoterapia.
- Mostrar las dificultades o los criterios por los que se suspenden los diferentes ensayos clínicos, ya sea por efectos adversos o falta de resultados que demuestren la eficacia de estos compuestos.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión de diferentes ensayos clínicos y se han empleado las bases de datos PUBMED y Clinical Trials.

4.2 Estrategia de búsqueda

En primer lugar, se realizó una búsqueda general en la base de datos de PUBMED utilizando la ecuación: ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "Immunotherapy"[Mesh], a continuación, para obtener un mayor número de resultados se realizó una búsqueda más detallada por el nombre de la vacuna en PUBMED y en Clinical Trials.

En segundo lugar, se realizó una búsqueda de las diferentes alternativas terapéuticas de la inmunoterapia pasiva en PUBMED, para obtener un mayor número de resultados se emplearon como ecuaciones de búsqueda (Figura 7):

- ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "bapineuzumab" [Supplementary Concept].
- ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "solanezumab" [Supplementary Concept].
- ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "BAN2401" [Supplementary Concept],
- ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "gantenerumab" [Supplementary Concept].
- ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "crenezumab" [Supplementary Concept].

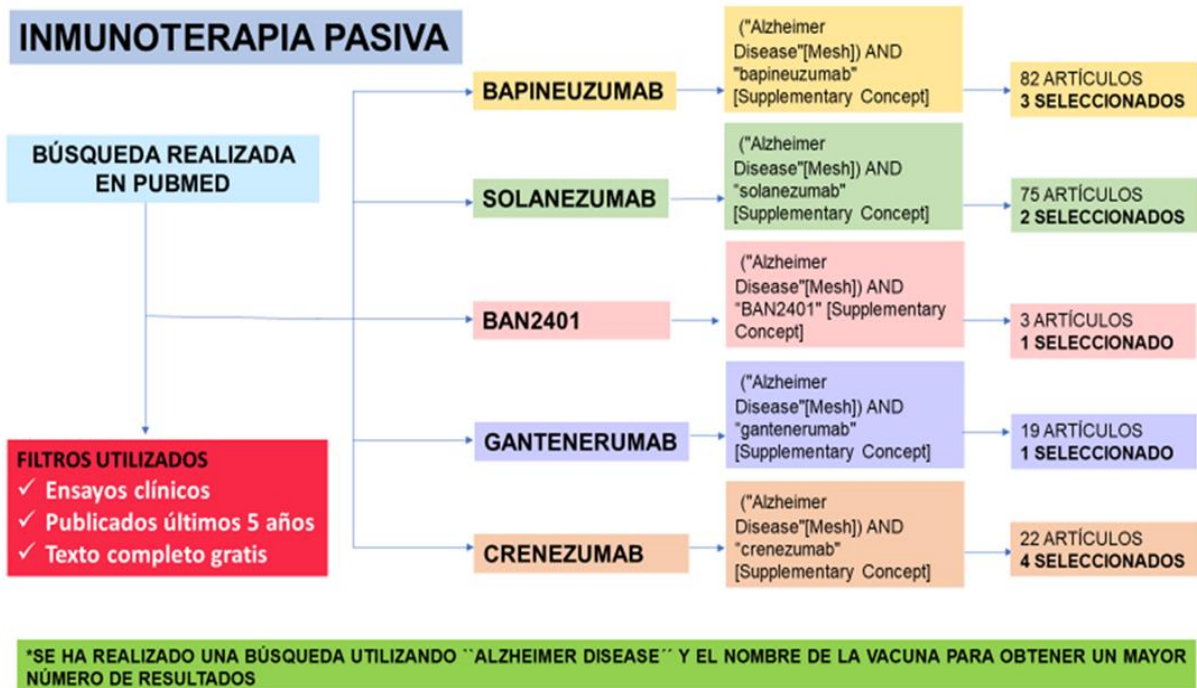


Figura 7. Estrategia de búsqueda en la Inmunoterapia pasiva

En tercer lugar, se hizo lo mismo con la inmunoterapia activa, para obtener más resultados se emplearon las siguientes ecuaciones de búsqueda en PUBMED (Figura 8):

- ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "vanutide cridificar" [Supplementary Concept].
- ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "CNP520" [Supplementary Concept].

Y también de la inmunoterapia pasiva en Clinical Trials utilizando las ecuaciones (Figura 8):

- Condición o enfermedad: Alzheimer disease; Otros términos: CAD106.
- Condición o enfermedad: Alzheimer disease; Otros términos: UB-311.
- Condición o enfermedad: Alzheimer disease; otros términos: Abvac40.

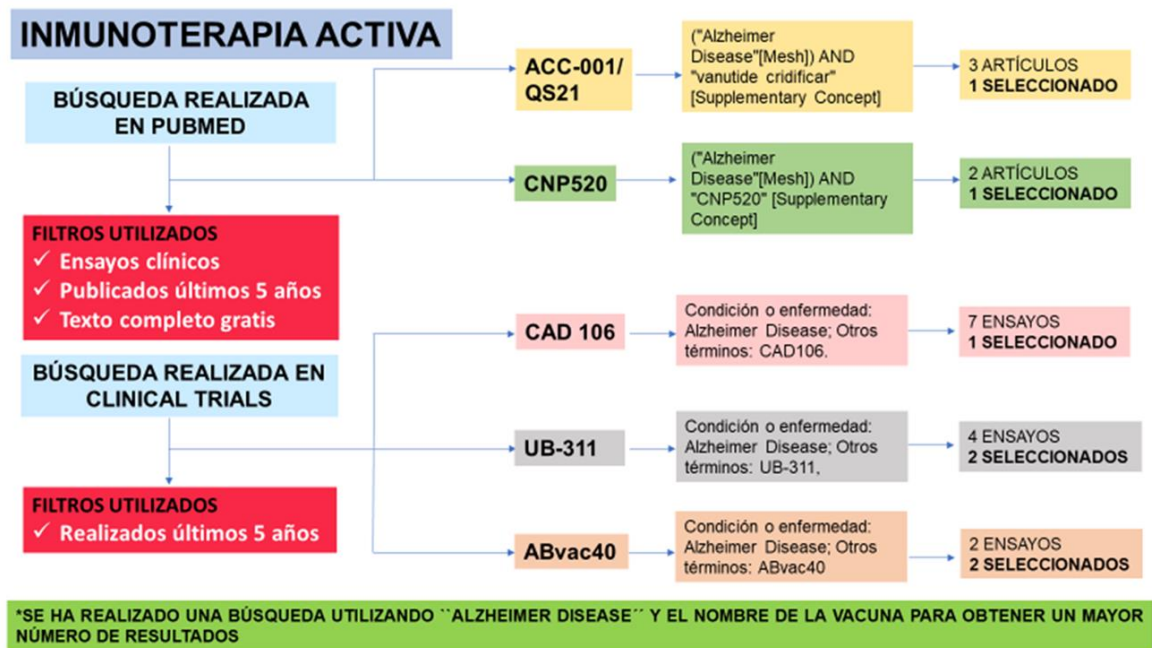


Figura 8. Estrategia de búsqueda en la Inmunoterapia activa

4.3 Criterios de inclusión y de exclusión

Respecto a la búsqueda realizada tanto para la inmunoterapia activa como para la pasiva se estableció como criterios de inclusión que fueran ensayos clínicos, que hayan sido publicados y/o realizados en los últimos 5 años (del 2015 al 2020) y que tuvieran acceso gratuito al texto completo.

4.4 Extracción de datos

Tras la primera búsqueda general realizada en PUBMED se obtuvieron 832 resultados, posteriormente al aplicar los filtros mencionados en el apartado anterior sólo se obtuvieron 4 ensayos clínicos, por lo que se procedió a realizar una búsqueda por el nombre de la vacuna, obteniendo 206 artículos, al aplicar los filtros correspondientes se obtuvo un total de 13 ensayos clínicos en PUBMED. A continuación, se realizó una búsqueda en Clinical Trials obteniendo 13 ensayos clínicos, posteriormente se seleccionaron únicamente los ensayos realizados en los últimos 5 años, obteniendo un total de 5 ensayos. Por lo tanto, la información detallada en este trabajo procede de 18 ensayos clínicos (Figura 9):

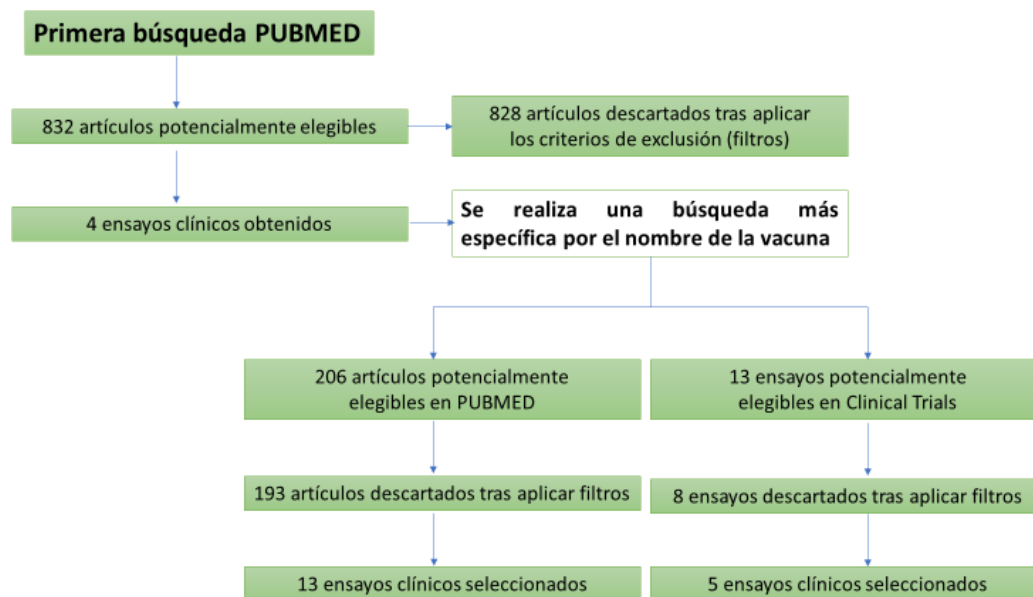


Figura 9. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La EA es la forma de demencia más prevalente en el mundo. Se caracteriza por un deterioro progresivo y persistente de funciones cerebrales como el lenguaje, la memoria, percepción y la orientación. El número de pacientes con EA está aumentando de forma progresiva debido al envejecimiento progresivo de la población. Además, es una de las principales causas que producen discapacidad y dependencia. En el año 2017 fue declarada como una prioridad de salud pública por la Organización Mundial de la Salud es por ello, un problema sociosanitario muy importante.

Actualmente, únicamente se dispone de tratamiento para los síntomas, sin embargo, una nueva línea de investigación que está en auge es la inmunoterapia. Los primeros ensayos se realizaron en los años 90 y tienen como base un razonamiento muy simple: si la beta-amiloide es el factor tóxico, el descubrimiento de una vacuna induciría la formación de anticuerpos antiamiloides y por tanto proporcionaría protección frente a esta enfermedad.

En este trabajo se han analizado ensayos clínicos finalizados en los que se han evaluado la eficacia y la seguridad de varias vacunas frente a la EA.

5.1 Inmunoterapia activa vs. Inmunoterapia pasiva

La inmunoterapia pasiva necesita administraciones frecuentes para mantener unos niveles adecuados de anticuerpo, sin embargo, la inmunoterapia activa estimula la inmunidad natural del paciente, consiguiendo de esta forma niveles de anticuerpos suficientes durante periodos de tiempo más largos. Además, la activa presenta la ventaja de que al mantener una concentración más o menos estable de anticuerpos su difusión es más fácil al interior de las neuronas, mejorando la tolerancia y reduciendo la indeseada respuesta de las células T. Otra ventaja de la pasiva es que consigue que se desarrolle una respuesta policlonal frente a muchos epítomos (determinantes antigénicos). Finalmente, la pasiva necesita inyecciones de forma frecuente, lo que puede generar tolerancia y la aparición de posibles reacciones de autoinmunidad.²³

5.2 Inmunoterapia pasiva

Es la línea que más se está investigando en los últimos años ya que algunos de ellos están demostrando tener efectos sobre las placas seniles que se forman en esta enfermedad. Estos anticuerpos monoclonales anti-amiloide-beta ya sean humanos o humanizados se pueden obtener a través de diferentes técnicas:

- Purificación de anticuerpos de las inmunoglobulinas humanas.
- Humanización de los anticuerpos murinos por tecnología recombinante.
- *In vitro*: técnicas de exhibición de bacterias de fagos de inmunoglobulinas humanas.
- *In vivo*: inmunizar ratones, cuyos loci para las inmunoglobulinas se rempazan por inmunoglobulinas humanas.

Los anticuerpos anti-amiloide-beta específicos de la región N-terminal del amiloide-beta acceden al tejido cerebral, se unen a las placas de la proteína y las eliminan por fagocitosis mediada por Fc.⁹

5.2.1 Bapineuzumab

El bapineuzumab es un anticuerpo monoclonal específico para el extremo N-terminal de la proteína beta-amiloide que disminuye su formación y promueve su eliminación.¹⁰

En dos ensayos clínicos en fase 3 de bapineuzumab por vía intravenosa (IV) en portadores de ApoE $\epsilon 4$ (estudio 3001 y NCT00676143) y no portadores (estudio 3000 y NCT00667810) se evaluó la eficacia y seguridad del anticuerpo en pacientes con EA leve/moderado. Estos dos ensayos fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo durante 18 meses y se administró bapineuzumab IV 0.5 mg/kg frente al placebo en portadores de ApoE $\epsilon 4$ (estudio 3001) y en no portadores (estudio 3000) se administró bapineuzumab 0.5 mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg (esta última dosis se interrumpió debido a una alta tasa de ARIA-E clínicamente sintomática) o placebo. Los criterios de inclusión fueron: tener entre 50 y 88 años, con diagnóstico probable de EA y una puntuación entre 16 y 26 en la MMSE y resonancia magnética compatible con EA. En el ensayo de portadores del alelo se aleatorizaron 1099 pacientes y se trataron a 1093 (654 recibieron bapineuzumab 0.5 mg/kg y 439 placebo), la principal razón por la que se interrumpió el ensayo fue por voluntad del patrocinador y la retirada por eventos adversos fue mayor en el grupo tratado con bapineuzumab 9%, frente al placebo 7.3%.¹⁰

En el ensayo de no portadores se aleatorizaron 890 pacientes y 885 se trataron (267 con bapineuzumab 0.5 mg/kg, 263 bapineuzumab 1 mg/kg, 11 bapineuzumab 2 mg/kg y a 344 placebo); la mayoría de los pacientes se retiraron por decisión del patrocinador y la aparición de efectos adversos fue similar entre ambos grupos.¹⁰

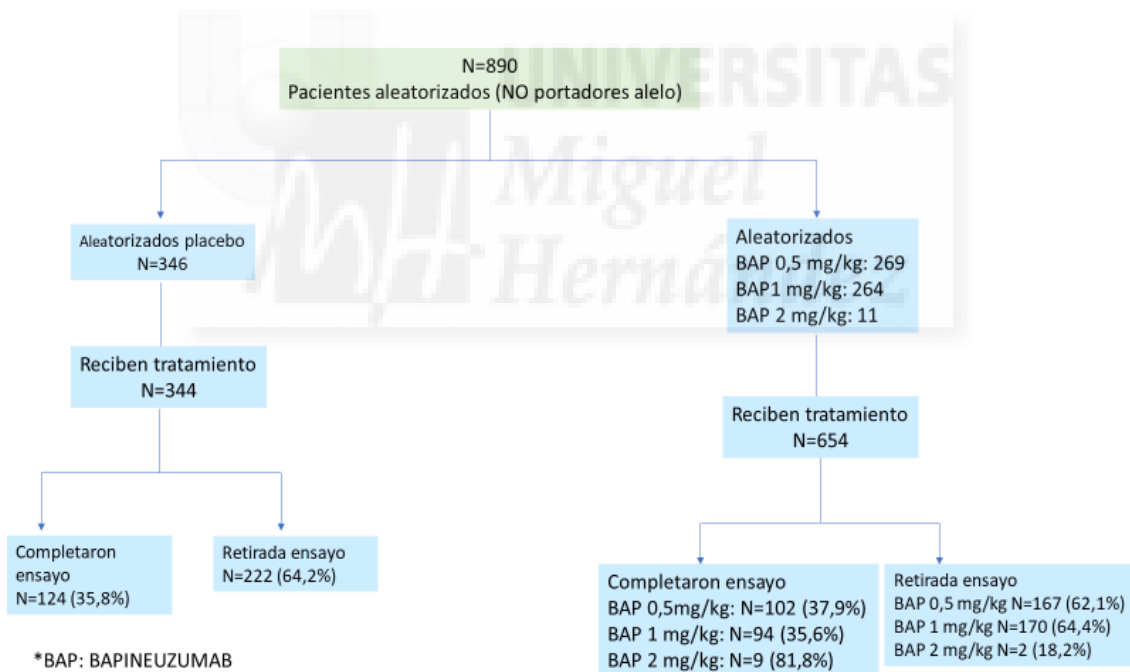
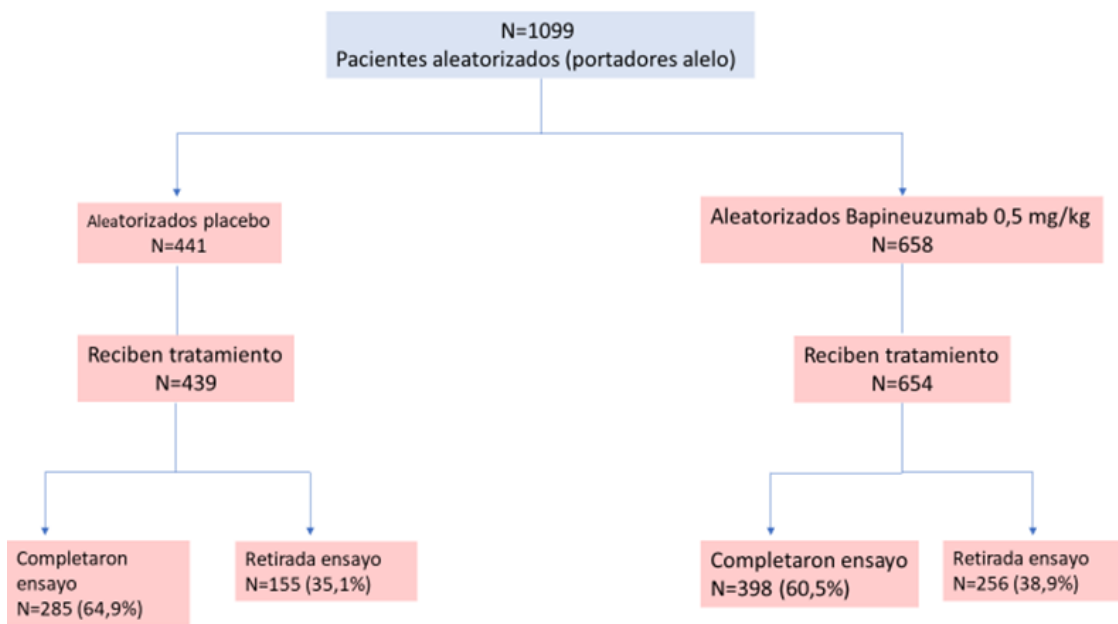


Figura 10 y 11. Disposición de los pacientes en portadores del alelo y en no portadores

En cuanto a los resultados obtenidos de estos dos ensayos clínicos no se observaron diferencias significativas entre el bapineuzumab y el placebo, así como tampoco se evidenciaron efectos del bapineuzumab sobre la carga

amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las anomalías en las imágenes con el amiloide con edema o derrame fueron el efecto adverso más grave. Por lo tanto, estos dos ensayos no confirmaron la eficacia del bapineuzumab a las dosis aprobadas.¹⁰

Otros dos ensayos 3002 (extensión del 3000, no portadores del alelo de apoproteína E ϵ 4) y el 3003 (extensión del 3001, portadores del alelo) también fueron interrumpidos y de nuevo el edema o derrame fueron los principales efectos adversos en ambos estudios. En estos ensayos con una duración de aproximadamente 3 años no se observaron problemas de seguridad inesperados.¹¹

Finalmente, hay que destacar que el bapineuzumab fue el primer anticuerpo en cuyos ensayos se observaron por primera vez anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), que son diferencias anormales que se observan en la neuroimagen de pacientes con EA. En este compuesto se encontraron evidencias de anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide con edema o derrame (ARIA-E) que se produce por la rotura de uniones endoteliales estrechas de la barrera hematoencefálica y la posterior acumulación de líquido. Los síntomas más frecuentes son: dolor de cabeza, cambios en el estado mental, confusión, vómitos, náuseas, temblores y alteraciones de la marcha. Sin embargo, en otros anticuerpos se han observado también microhemorragias cerebrales (ARIA-H), que se producen por la formación de pequeños depósitos de hemosiderina (hemosiderosis).¹²

Su detección y clasificación es muy importante para evaluar a los pacientes incluidos en este tipo de ensayos, ya que estas anomalías están relacionadas con las terapias modificadoras del amiloide, principalmente los anticuerpos monoclonales humanizados y como se puede observar en este trabajo, el ARIA aparece alterado en algunos de los ensayos clínicos, lo que da una idea de la eficacia y seguridad del anticuerpo y si conviene seguir investigando por esa línea o buscar otra alternativa terapéutica e interrumpir el ensayo que se estaba realizando.

5.2.2 Solanezumab

Este anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, específico contra el dominio medio del amiloide-beta 16-24, se une a las formas monoméricas, solubles y tóxicas del péptido aumentando su aclaramiento en el cerebro. Se cree que actúa como “sumidero beta amiloide”¹³ promoviendo su salida desde el cerebro al plasma, reduciendo y/o eliminando la toxicidad sináptica.

En primer lugar, se encuentran los ensayos EXPEDITION 1 (NCT00905372) y EXPEDITION 2 (NCT00904683) en fase 3, controlados con placebo, de diseño idéntico que evaluaron los efectos de solanezumab en pacientes con EA leve/moderada durante 80 semanas. Ambos ensayos fueron multicéntricos, aleatorios, doble ciego y controlados con solanezumab 400 mg. Los pacientes tenían al menos 55 años y cumplían los criterios de probable EA, también se permitió la participación de pacientes con MMSE con una puntuación de 16 a 26. La medicación se administró por IV cada 4 semanas hasta la semana 76 y las evaluaciones se realizaron en la semana 80.¹⁴

Como resultados de estos dos ensayos, se llegó a la conclusión que los pacientes con EA leve tratados con solanezumab experimentaron una disminución en el deterioro cognitivo de aproximadamente el 34%, una disminución en el deterioro funcional de aproximadamente el 18% y un nivel de seguridad aceptable.¹⁴

El ensayo EXPEDITION 3 (NCT01900665) fue un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo en que se incluyeron pacientes con EA leve, con una puntuación en el MMSE de 20 a 26 y con depósito amiloide observado en tomografía por emisión de positrones o mediciones del amiloide-beta 1-42 en el líquido cefalorraquídeo. Los pacientes se asignaron al azar para recibir solanezumab 400 mg o placebo IV cada 4 semanas durante 76 semanas. Se inscribieron 2129 pacientes, 1057 recibieron solanezumab y 1072 placebo.¹⁵

Un total de 891 de 1054 pacientes (84.5%) del grupo tratado con solanezumab y 890 de 1067 (83.4%) en el placebo tuvieron al menos un efecto adverso durante el periodo del doble ciego. Los cuatro efectos adversos más frecuentes en el grupo tratado con el solanezumab fueron: deficiencia de vitamina D, congestión nasal, osteoartritis espinal y disuria, mientras que el grupo

tratado con placebo experimentaron alteración en la marcha y somnolencia. En este ensayo el solanezumab 400 mg administrado cada 4 semanas en pacientes con EA leve no modificó de forma significativa el deterioro cognitivo. Las posibles razones por las que la dosis administrada de solanezumab no redujo el deterioro cognitivo es en primer lugar, que las reducciones periféricas en las concentraciones de amiloide-beta libre soluble no hayan sido suficientes para reducir la cantidad de esta proteína en el cerebro, la atrofia neuronal o los eventos patológicos de la EA y en segundo lugar, que la dosis de solanezumab (400 mg cada 4 semanas) fuera ineficaz, ya que las concentraciones medidas en el LCR representan únicamente entre el 0.1%-0.3%. Por lo tanto, la penetración del anticuerpo en el SNC pudo haber sido muy baja para neutralizar suficiente liquido intersticial de amiloide-beta para producir un efecto clínicamente significativo.¹⁵

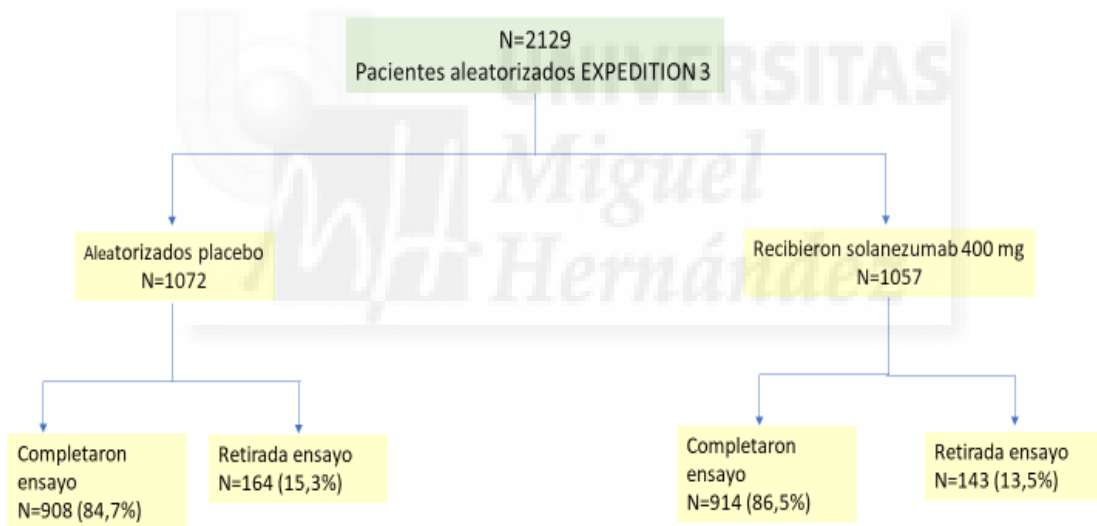


Figura 12. Disposición de los pacientes en el ensayo EXPEDITION 3

5.2.3 BAN 2401

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva a los agregados beta-amiloides tóxicos y los elimina; más concretamente se une a los oligómeros y protofibrillas de esta proteína.¹⁶

En el ensayo NCT01230853 con BAN2401 se investigó la seguridad y tolerabilidad en la EA leve/moderada. El diseño del ensayo consta de dos partes: en la primera de dosis única ascendente (SAD) en el que se evaluaron dosis de 0.1,0.2,1,3,10 y 15 mg/kg y en la segunda dosis ascendente múltiple (DAM) dónde se evaluaron dosis de 0.3,1 y 3 mg/kg administradas cada cuatro semanas, con un total de cuatro dosis durante cuatro meses y una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas con un total de siete dosis durante los cuatro meses (Figura 13).¹⁷

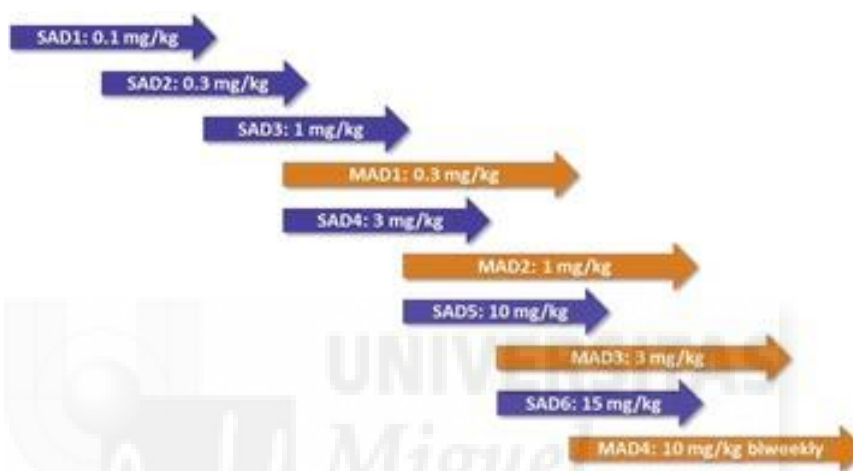


Figura 13. Diseño del SAD-MAD donde el tratamiento se llevó a cabo de forma escalonada.¹⁷ Lovonsky V.2016

Fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. La presencia de anomalías en las imágenes ARIA- E (derrame y edema) y ARIA-H (hemorragia) se evaluó mediante resonancia magnética, así como también se analizaron muestras de plasma y de LCR.¹⁷

En cuanto a los resultados obtenidos la incidencia de ARIA-E y ARIA-H en la resonancia magnética fue similar en el grupo tratado con BAN2401 y placebo y fue bien tolerado en todas las dosis. Únicamente se observó un pequeño ascenso del beta amiloide (1-40) en el plasma, pero no se observaron efectos medibles del compuesto en el LCR. A partir de estos resultados se han iniciado estudios de eficacia de fase 2b en pacientes con EA leve.¹⁷

5.2.4 Gantenerumab

Es un anticuerpo monoclonal anti-amiloide beta humano que se une con afinidad al amiloide agregado y promueve su eliminación por fagocitosis mediada por el receptor Fc.¹⁸

En un ensayo en fase 3 (NCT01224106), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se investigó el gantenerumab durante 2 años en EA prodrómica. Los pacientes se aleatorizaron y recibieron 105 mg, 225 mg de gantenerumab o placebo cada 4 semanas por vía subcutánea en el abdomen. Los pacientes tenían entre 50 y 85 años y cumplían los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para la EA prodrómica que presentaban evidencias en los biomarcadores de patología amiloide y conservaban sus capacidades funcionales mayormente conservadas por lo que no se pudo establecer diagnóstico de demencia.¹⁸

De los 3089 pacientes que se evaluaron 797 fueron aleatorizados, sin embargo, el ensayo fue finalizado de forma temprana ya que el gantenerumab no mostró eficacia. Las anomalías en las imágenes relacionadas con la beta amiloide aumentó de manera dependiente de la dosis y del genotipo APOE ε4. Según el análisis de diferentes biomarcadores y diferentes criterios de valoración sugieren que es necesario aumentar la dosis de gantenerumab para mostrar eficacia.¹⁸

5.2.5 Crenezumab

Es un anti-amiloide-beta IgG4 humanizado que se une a formas monoméricas y agregadas del amiloide-beta existente *in vitro*. Se cree que es un neuroprotector al bloquear la interacción de los oligómeros amiloide-beta con las neuronas y promover la eliminación de dichos oligómeros mediante fagocitosis microglial.¹⁹

En dos de los ensayos en fase 2 ABBY (NCT01343966) y BLAZE (NCT01397578) se midieron formas oligoméricas de la proteína beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo de 104 pacientes con EA. Los pacientes recibieron crenezumab 300 mg vía subcutánea o placebo cada dos semanas, o crenezumab intravenosa 15 mg/kg o placebo cada 4 semanas durante 68

semanas. De los pacientes que recibieron crenezumab el 89% de los que se le administró por vía subcutánea y el 86% por vía intravenosa evidenciaron una disminución en los valores del oligómero beta-amiloide con respecto a los valores iniciales. Tras estos resultados, se identificó al oligómero beta-amiloide medido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como un nuevo biomarcador farmacodinámico para su uso en ensayos anti-amiloide-beta.¹⁹

El ensayo NCT01397578, de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se realizó en pacientes con EA leve/moderada y con una puntuación en MMSE de 18 a 26. En la primera parte del ensayo se administró 300 mg de crenezumab subcutáneo cada dos semanas o placebo durante 68 semanas, y en la segunda parte crenezumab 15 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas o placebo durante 68 semanas. Los resultados de este ensayo sugieren que el crenezumab disminuye la acumulación de beta-amiloide, aunque se siguen investigando los efectos de dosis más altas sobre la concentración de beta-amiloide y el avance de la EA.²⁰

Otro ensayo que está en curso (NCT01998841), cuyo objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad del crenezumab en la EA autosómica dominante, está estudiando el crenezumab versus placebo en pacientes portadores preclínicos de la mutación de presenilina1 (PSEN1) E280A (los portadores de esta mutación tienen más probabilidad de desarrollar la EA de forma temprana). Se espera tener resultados en el año 2022.²¹

5.3 Inmunoterapia activa

En este caso, se le administra al paciente un antígeno para activar la respuesta inmunológica y que sea su propio organismo el que genere los anticuerpos. Este tipo de vacunas está formado principalmente por:

- Hapteno: frente al que se quiere producir anticuerpos.
- La molécula transportadora que se une covalentemente al hapteno formando un conjugado con mayor capacidad antigénica.
- Adyuvante: sustancia que incrementa y/o controla la inmunogenicidad del conjugado y así producir una respuesta inmune más fuerte a duradera.²²

La inmunoterapia activa también se está estudiando por su capacidad de generar anticuerpos anti-beta-amiloide, inducir su aclaramiento y disminuir su agregación en el cerebro. La primera vacuna desarrollada para la EA, AN1792 fue interrumpida por la aparición de casos de meningoencefalitis, debida a la activación de las células T dañinas.

5.3.1 ACC-001/QS21

ACC-001 es un conjugado formado por secuencias de beta-amiloide 1-7 con una variante atóxica de la proteína diftérica, se administra por vía intramuscular. Los resultados de estudios que se han realizado en primates han demostrado la aparición de anticuerpos contra el fragmento N-terminal de la proteína amiloide-beta; una de las principales ventajas es que no produce la respuesta de células T dañinas.²³

En el artículo que se ha seleccionado se estudia la seguridad del adyuvante ACC-001+QS21 en 3 extensiones a largo plazo (pacientes de Estados Unidos, la Unión Europea y Japón que cumplieron los requisitos de participación y una vez completado el ensayo principal, recibieron el anticuerpo durante un periodo de tiempo más largo para estudiar sus efectos a largo plazo) en fase 2a en 21 sujetos con EA leve/moderada en los Estados Unidos (ensayo principal: NCT00498602, ensayo de extensión NCT00960531), en la Unión Europea (ensayo principal : NCT00479557, ensayo de extensión NCT00955409) y en Japón (ensayo principal 1 NCT00752232, ensayo principal 2 NCT00959192 y ensayo de extensión NCT01238991).²⁴

Se administraron cuatro inmunizaciones de ACC-001 con el adyuvante QS21 en 3 dosis diferentes (3,10 y 30 µg) a pacientes asignados al azar, se evaluó la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad y se realizó un seguimiento durante 6 meses. Esta vacuna fue bien tolerada tanto en Estados Unidos, como en la Unión Europea y en Japón y el efecto adverso más común se produjo en el lugar de inyección. Además, se observaron concentraciones de anticuerpos anti-amiloide en todos los grupos, siendo más elevados en los pacientes tratados con ACC-001 +QS21, tanto en los ensayos originales como en los de extensión. Por lo tanto, la exposición a largo plazo a este tratamiento presenta una tolerancia

adecuada y las concentraciones más elevadas de IgG anti-amiloide-beta se obtienen igualmente a largo plazo.²⁴

5.3.2 CNP520

La enzima que se encarga de escindir la proteína precursora amiloide del sitio beta (BACE-1) inicia la cascada amiloide que induce la formación y la acumulación de placa amiloide, lo que produce la neurodegeneración y demencia en la EA. El inhibidor de BACE-1, el CNP520 tiene un buen perfil de farmacodinámico, selectividad y distribución adecuados para tratar de prevenir la EA. El CNP520 disminuye los niveles de beta-amiloide en el cerebro y en líquido cefalorraquídeo (LCR) en ratas y perros, así como el depósito de las placas beta-amiloides en ratones transgénicos APP. Los estudios toxicológicos que se realizaron en animales mostraron un buen margen de seguridad y en adultos mayores de 60 años también fue seguro y bien tolerado con una disminución del amiloide-beta dependiente de la dosis en el líquido cefalorraquídeo.²⁵

5.3.3 CAD-106

Está formado por copias de amiloide-beta 1-6 que están asociadas a macromoléculas transportadoras; 180 copias de la proteína de la cápside del bacteriófago Q β (virus que infecta a *Escherichia coli*). Esta vacuna pretende producir una respuesta en las células B (humoral) sin desarrollar respuesta en las células T autoreactivas (celular). La evidencia preclínica recopilada de experimentos realizados en ratones transgénicos APP23/24 ha demostrado que se ha producido una disminución de los depósitos de proteína amiloide .²³

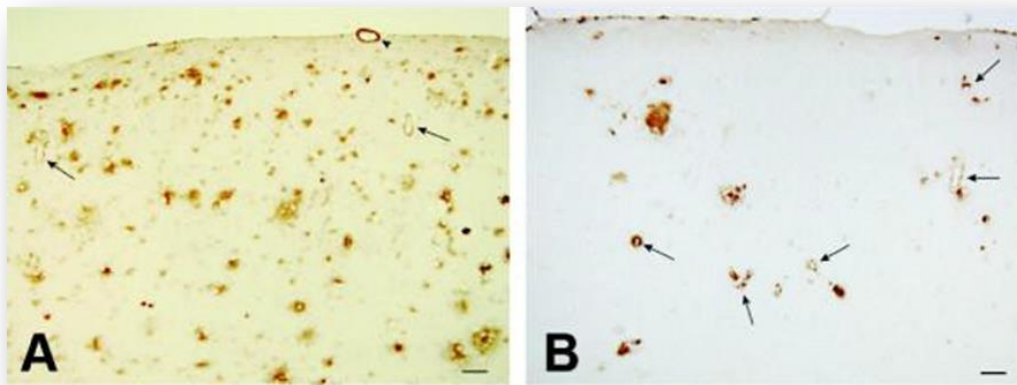


Figura 14. Deposición beta-amiloide en la neocorteza de ratones APP24 A) Tratamiento con vehículo B) Tratamiento con CAD106²⁶ Winblad B.2014

En el ensayo más reciente de este compuesto (NCT02565511), en el que también se probó el CNP520, administrados de manera separada, se pretendió evaluar la aparición y la progresión de los síntomas clínicos asociados a la EA en pacientes en riesgo de padecer esta enfermedad por su edad y genotipo. Se pretendía evaluar sus efectos sobre la cognición, el estado clínico global y patología subyacente en pacientes con riesgo de desarrollar EA. Los pacientes seleccionados, de edades comprendidas entre 60-75 años, estaban cognitivamente perfectos y eran portadores de dos genes APOE4. Es un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos en el que los pacientes reciben el CAD-106 o el placebo durante 60 meses hasta un máximo de 96 meses, además los participantes deben someterse al menos a una exploración por PET. El ensayo se finalizó el 30 de abril de 2020 y aún no hay resultados concluyentes publicados sobre éste.²⁷

5.3.4 UB-311

UB-311 es una mezcla de dos péptidos sintéticos que está dirigida al beta-amiloide (aminoácidos N-terminales 1-14), la vacuna está diseñada para estimular la respuesta de las células T helper tipo 2 sobre una respuesta proinflamatoria T helper tipo 1 y así evitar la reactividad cruzada con antígenos

endógenos (reacciones autoinmunes). El ensayo NCT02551809 se inició en octubre de 2015, en fase 2a en Taiwán. Reclutó a 43 pacientes con un diagnóstico de EA leve/moderada confirmado por PET amiloide, un MMSE de 20-26 y con una puntuación de calificación clínica de demencia (CDR) de 0.5-1. Según los resultados, se produjo una buena tasa de respuesta y los efectos adversos más comunes fueron la hinchazón y alteraciones en el lugar de inyección. Además, se observó una tasa más lenta en el aumento de la escala de evaluación cognitiva de la EA (ADAS-cog) desde el principio hasta la semana 48 en pacientes con EA leve y con un MMSE mayor o igual a 20, en comparación con los que tenían EA moderada. Estos datos sugieren que UB-311 puede mejorar la función cognitiva en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad.^{28,29}

Otro ensayo clínico con UB-311 fue el NCT03531710, un ensayo de extensión en el que se evaluó la seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia a largo plazo (durante 96 semanas con un periodo de seguimiento de 12 semanas) del ensayo principal V203-AD. Sin embargo, posteriormente la United Neuroscience finalizó el ensayo principal, y consecuentemente el ensayo de extensión por un error que se produjo en la asignación del tratamiento.³⁰

5.3.5 ABvac40

Vacuna dirigida contra el extremo C-terminal del beta-amiloide 40, está formada por varias repeticiones de un fragmento C-terminal corto de amiloide-beta 40, para generar una respuesta inmune las repeticiones se conjugan con la proteína hemocianina de la lapa californiana (KHL) y se formula con un adyuvante, el hidróxido de alumbre.³¹

En el ensayo fase 1, NCT03113812, participaron 24 pacientes con EA leve/moderada (18 recibieron el tratamiento y 6 placebo), no se observaron diferencias significativas en cuanto a efectos adversos entre ambos grupos. La fase 1 es una fase muy preliminar, por lo tanto, evalúa la tolerabilidad y seguridad del tratamiento y no la efectividad del tratamiento. La vacuna fue segura, se produjeron algunos casos de hinchazón en el lugar de inyección, dolor de cabeza

y eritema, posiblemente relacionados con la inmunoterapia, sin antecedentes de edema vasogénico o microhemorragia.^{31,32}

Otro ensayo en fase de reclutamiento de este compuesto es el NCT03461276, se inició a principios del 2018 como un ensayo en fase 2 en diferentes puntos de España, Francia, Italia y Suiza, se está inscribiendo a 120 pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (DCL) o EA leve para comparar el ABvac40 frente a placebo y así obtener resultados de seguridad y eficacia. En junio de 2020 se notificó que la mayoría de las pacientes habían experimentado hasta ese momento efectos adversos leves y un 7.3% graves. Se han producido 14 casos de ARIA-H Se espera que el ensayo finalice a principios del 2022.^{31,33}

En la siguiente tabla se puede observar un resumen de los principales resultados obtenidos de los ensayos analizados en este trabajo (Tabla 1).



Nombre del compuesto	Identificadores del ensayo	Tipo de inmunidad	Resultados obtenidos
Bapineuzumab	NCT00676143 NCT00667810	Pasiva	-No se observaron diferencias entre el bapineuzumab y el placebo. -No se evidenciaron cambios en la carga amiloide en el LCR y no se confirmó su eficacia a las dosis aprobadas. -Se observaron anomalías en el ARIA-E.
Solanezumab	NCT00905372 NCT00904683 NCT01900665	Pasiva	-Los pacientes tratados con solanezumab experimentaron una reducción en el deterioro cognitivo del 34% y un 18% del deterioro funcional. -En el EXPEDITION 3 posiblemente no se observaron efectos terapéuticos debido a la dosis.
BAN 2401	NCT01230853	Pasiva	-La incidencia de ARIA-E y ARIA-H fue similar en el placebo y el grupo tratado. -Se observó un ligero descenso del beta-amiloide 40 en el plasma.
Gantenerumab	NCT01224106	Pasiva	-Los resultados sugieren que es necesario aumentar la dosis para observar efecto terapéutico.
Crenezumab	NCT01343966 NCT01397578	Pasiva	-Los resultados sugieren que el crenezumab disminuye la acumulación de la beta-amiloide.

	NCT01998841		-Se siguen investigando sus efectos a dosis más altas.
ACC-001/QS21	NCT00479557 NCT00498602 NCT00752232 NCT00959192	Activa	-La vacuna presentaba una buena tolerabilidad. -Se observaron concentraciones de anticuerpos antiamiloides más elevadas en el grupo tratado con ACC-001+QS21. -Los resultados se obtienen a largo plazo.
CNP520	NCT02565511	Activa	-Disminuyó los niveles beta-amiloide en el cerebro de ratas y perros y el depósito de placas en ratones transgénicos APP. -Fue bien tolerado en adultos mayores de 60 años, disminuyó la beta-amiloide en el LCR.
CAD-106	NCT02565511	Activa	-Disminución depósitos beta-amiloides ratones transgénicos APP23/24.
UB-311	NCT02551809	Activa	-Buena tasa de respuesta. -Se observó una tasa más lenta en el aumento del ADAS-cog. -Los datos sugieren que pueden mejorar la función cognitiva en estadios tempranos de la EA.
ABvac40	NCT03113812	Activa	-A la espera de resultados para 2022.

TABLA 1. Resultados generales de los ensayos clínicos analizados

5.4 Nuevos enfoques terapéuticos: AMBAR

AMBAR es un ensayo realizado en 41 hospitales (19 de España y 22 de Estados Unidos), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y en grupos paralelos en que los pacientes presentaban EA leve/moderada de diferentes hospitales americanos y españoles. El principal objetivo del ensayo fue evaluar la eficacia del recambio plasmático con albúmina (con o sin inmunoglobulina intravenosa) para intentar frenar la EA. La hipótesis de este ensayo se basa en que al ser la proteína beta-amiloide la que se acumula en pacientes con EA, se une a la albúmina y circula con ella por el plasma, si se extrae este plasma (plasmaféresis) se podría desplazar el amiloide-beta del cerebro al plasma y así disminuir el impacto de la EA en las funciones cognitivas. Además, la albúmina tiene buena afinidad para unirse y posee propiedades antioxidantes. Tanto la albúmina como la inmunoglobulina presenta propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.³⁴

En este ensayo participaron 496 pacientes con EA leve/moderada, con un rango de edad de 55-85 años, asignados al azar, tres grupos recibieron el tratamiento y uno el placebo. La duración del ensayo fue de 14 meses y se diferenciaron dos fases:

- Una fase común para todos los pacientes.
- En la segunda fase se administraron varios volúmenes y concentraciones de albúmina a diferentes grupos.

En algunos casos, se alternó con inmunoglobulina intravenosa para compensar la disminución de inmunoglobulina endógena.³⁴

Los primeros resultados que se hicieron públicos en 2018 mostraron que aproximadamente el 61% de los pacientes presentaron una reducción en el avance de la EA en pacientes con EA moderado. Además, se evidenció un impacto positivo en la memoria, la calidad de vida (en EA moderado), el lenguaje y la velocidad de procesamiento (en EA leve). También se registró una estabilización de la proteína amiloide-beta 42 y en las imágenes PET se observó

una disminución en el metabolismo de la glucosa tras 14 meses del tratamiento, lo que supone una disminución en el daño neuronal en los pacientes.³⁵

6.CONCLUSIONES

- Puesto que en la EA intervienen varios factores, sería interesante unificar varias estrategias terapéuticas y de esta forma llevar a cabo un abordaje multidisciplinar de la enfermedad.
- El tratamiento actual para la EA tiene una eficacia escasa, ya que no detiene ni combate la enfermedad. Por ello, es muy importante seguir investigando nuevas alternativas terapéuticas para intentar frenar los cambios cognitivos e histológicos que se producen en el cerebro.
- En la EA, sería muy útil encontrar un criterio de diagnóstico firme y validado para poder detectar la EA en estadios tempranos, ya que según la revisión que se ha realizado se ha evidenciado que las vacunas que producen una ralentización del deterioro cognitivo lo hacen principalmente en pacientes con EA leve. Por lo tanto, para que estos posibles tratamientos sean efectivos en el futuro es muy importante realizar un diagnóstico precoz de la EA.
- Otra línea muy prometedora es la de la albúmina y la inmunoglobulina que se ha demostrado en el ensayo AMBAR, donde se han observado resultados satisfactorios, ya que producen una disminución del deterioro cognitivo en la EA leve/moderada.
- Los ensayos descritos en este trabajo presentan resultados prometedores, puesto que ninguno ha superado la fase 3, sería conveniente aumentar tanto la población de estudio como el periodo y variar la dosis.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao J. Alzheimer Disease StatPearls [Internet]. Ncbi.nlm.nih.. 2020 [citado el 19 de octubre de 2020]. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
- ²García Nevares A. Áreas cognitivas afectadas en la demencia tipo Alzheimer - Ocronos - Editorial Científico-Técnica [Internet]. Ocronos - Editorial Científico-Técnica.2019 citado el 19 de octubre de 2020] Disponible en: <https://revistamedica.com/areas-cognitivas-demencia-tipo-alzheimer/>
- ³Barrera-Ocampo A, Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? Colomb Med (Cali). 2016 Dec 30;47(4):203-212. PMID: 28293044; PMCID: PMC5335861.
- ⁴Enfermedad de Alzheimer [Internet]. Es.wikipedia.org. 2020 [citado 19 octubre 2020]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Alzheimer
- ⁵Herrero Delgado L.,Perera Martínez S.,Coto Mejido N.,Palacios de Pazos A.,Ene Pripea A.,Mori Mogena Y. Cómo afecta el Alzheimer al cerebro y su diagnóstico mediante la tomografía por emisión de positrones (PET). Ocronos - Editorial Científico-Técnica.2020 citado el 11 de noviembre de 2020] Disponible en: <https://revistamedica.com/alzheimer-cerebro-diagnostico-tomografia-emision-de-positrones-pet/>
- ⁶ Mini-Mental State Examination (MMSE) para la detección de la demencia en personas de 65 años o mayores sin evaluación clínica en poblaciones de atención primaria y de la comunidad (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Issue 1. Art. No.: CD011145. DOI: 10.1002/14651858.CD011145
- ⁷Rojas C., G., de Guevara, D., Jaimovich F., R., Brunetti, E., Faure L., E. and Gálvez M., M., NEUROIMÁGENES EN DEMENCIAS. RMCLC.2016;27(3):338-356. DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.06.008
- ⁸Villén J. La cura del Alzheimer, ¿por qué cada día estamos más cerca? [Internet]. Elsevier Connect. 2016 [citado 2 noviembre de 2020]. Disponible en:

<https://www.elsevier.com/es-es/connect/ciencia/la-cura-del-alzheimer,-por-que-cada-vez-estamos-mas-cerca>

⁹Menéndez-González M.,Pérez-Piñera P.,Calatayud MT., Blázquez Menes B., Inmunoterapia para la Enfermedad de Alzheimer [Internet]. Archivosdemedicina.com. 2020 [citado 2 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/inmunoterapia-para-la-enfermedad-de-alzheimer.php?aid=1379>

¹⁰Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):18.doi:10.1186/s13195-016-0189-7

¹¹Ivanoiu A, Pariente J, Booth K, et al. Seguridad y tolerabilidad a largo plazo del bapineuzumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer en dos estudios de extensión de fase 3. *Alzheimer Res Ther.* 2016; 8 (1). doi: 10.1186 / s13195-016-0193-y

¹²Martens, Roland M et al. "The value of subtraction MRI in detection of amyloid-related imaging abnormalities with oedema or effusion in Alzheimer's patients : An interobserver study." *European radiology* vol. 2018; 28(3) 1215-1226. doi:10.1007/s00330-017-5022-6

¹³Solanezumab [Internet]. En.wikipedia.org. 2020 [citado el 2 de noviembre de 2020]. Disponible en :

<https://en.wikipedia.org/wiki/Solanezumab>

¹⁴Simers E, Sundell K, Carlson C, Case M, Sheturaman G, Liu-Seifert H et al. Solanezumab (Concept Id: C2935150) - MedGen - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2016 [citado 3 de noviembre de 2020]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/444985>

¹⁵Honig L, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease | *NEJM.*2018;378:321-330.DOI: 10.1056/NEJMoa1705971

¹⁶BAN2401 - Alzheimer'S Disease - Bioarctic. [Internet]Bioartic 2020 [citado 19 octubre 2020]. Disponible en :

<https://www.bioarctic.se/en/ban2401-alzheimers-disease-2473/>

¹⁷Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, Basun H, Lannfelt L. Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Apr 6;8(1):14. doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.

¹⁸Rios-Romenets S, Giraldo-Chica M, López H, Piedrahita F, Ramos C, Acosta-Baena N, Muñoz C, Ospina P, Tobón C, Cho W, Ward M, Langbaum JB, Tariot PN, Reiman EM, Lopera F. The Value of Pre-Screening in the Alzheimer's Prevention Initiative (API) Autosomal Dominant Alzheimer's Disease Trial. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5(1):49-54. doi: 10.14283/jpad.2017.44

¹⁹Yang T, Dang Y, Ostaszewski B y col. Compromiso con el objetivo en un ensayo de alzheimer: Crenezumab reduce los oligómeros β amiloides en el líquido cefalorraquídeo. *Ann Neurol.* 2019; 86 (2): 215-224. doi: 10.1002 / ana.25513

²⁰Salloway S, Honigberg LA, Cho W, et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE). *Alzheimers Res Ther.* 2018 ;10(1): 96.doi:10.1186/s13195-018-0424-5

²¹M, Langbaum JB, Tariot PN, Reiman EM, Lopera F. The Value of Pre-Screening in the Alzheimer's Prevention Initiative (API) Autosomal Dominant Alzheimer's Disease Trial. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5(1):49-54. doi: 10.14283/jpad.2017.44

²²Alda, A.,Desarrollo De Una Inmunoterapia Activa Frente A La Enfermedad De Alzheimer. Preclínica Y Fase Clínica I. [Internet]2020 [citado 19 de octubre de 2020]. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=203031>

²³J.M López.Inmunoterapia De La Enfermedad De Alzhéimer - Info-Farmacia. Info-Farmacia.com. 2020[Internet] [citado 19 octubre 2020]. Disponible en:

<http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/inmunoterapiadelaenfermedaddealzheimer>

²⁴ Hull M, Sadowsky C, Arai H, Le Prince Leterme G, Holstein A, Booth K, Peng Y, Yoshiyama T, Suzuki H, Ketter N, Liu E, Ryan JM. Long-Term Extensions of Randomized Vaccination Trials of ACC-001 and QS-21 in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(7):696-708. doi: 10.2174/1567205014666170117101537.

²⁵Neumann U, Ufer M, Jacobson LH, et al. The BACE-1 inhibitor CNP520 for prevention trials in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2018;10(11):e9316. doi:10.15252/emmm.201809316

²⁶Winblad B, Graf A, Riviere ME, Andreasen N, Ryan JM. Active immunotherapy options for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2014 30;6(1):7. doi: 10.1186/alzrt237

²⁷A Study of CAD106 and CNP520 Versus Placebo in Participants at Risk for the Onset of Clinical Symptoms of Alzheimer's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2015 [citado 2 noviembre 2020]. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565511?term=CAD106&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=1>

²⁸Wang CY, Wang PN, Chiu MJ, Finstad CL, Lin F, Lynn S, Tai YH, De Fang X, Zhao K, Hung CH, Tseng Y, Peng WJ, Wang J, Yu CC, Kuo BS, Frohna PA. UB-311, una novela UBITH[®] amiloide β péptido de vacuna para la enfermedad de Alzheimer leve. *Dement de Alzheimer (NY).* 2017; 3 (2): 262-272. doi: 10.1016 / j.trci.2017.03.005.

²⁹Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Efficacy of UB-311 in Mild Alzheimer's Disease (AD) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2015 [citado 2 noviembre 2020]. Disponible en : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551809>

³⁰An Extension Study of V203-AD Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of UB-311 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2018 [citado 2 noviembre 2020]. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531710?term=UB311&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=3>

³¹ABvac 40 | ALZFORUM [Internet]. Alzforum.org. 2020 [citado 4 noviembre 2020]. Disponible en:

<https://www.alzforum.org/therapeutics/abvac-40>

³² Repeated Subcutaneous Administration of ABvac40 in Mild to Moderate Alzheimer's Disease Patients - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2017 [citado 2 noviembre 2020]. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03113812?term=ABvac40&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=1>

³³ Safety and Immunogenicity of Repeated Doses of ABvac40 in Patients With a-MCI or Vm-AD - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2018 [citado 2 noviembre 2020]. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03461276?term=ABvac40&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=2>

³⁴ El estudio AMBAR .Grifols [Internet]. Grifols. 2020 [citado 2 noviembre 2020]. Disponible en:

<https://www.grifols.com/es/the-ambar-study>

³⁵Los resultados AMBAR. Grifols. [Internet]. Grifols. 2020 [citado 2 noviembre 2020]. Disponible en:

<https://www.grifols.com/es/the-ambar-results>