



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

EFICACIA Y POTENCIAL DE DONANEMAB: NUEVO TRATAMIENTO APROBADO PARA EL ALZHEIMER

**EFFICACY AND POTENTIAL OF DONANEMAB: NEW
TREATMENT APPROVED FOR ALZHEIMER'S DISEASE**

Ana Cristina Morocho López

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Alejandro Alfredo Salgado Feijoo

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Victor Euclides Briones Morales

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.13703

Eficacia y potencial de Donanemab: Nuevo Tratamiento Aprobado para el Alzheimer

Ana Cristina Morocho López¹amorcho11@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0009-0009-5511-2951>Universidad Técnica de Machala
Ecuador**Alejandro Alfredo Salgado Feijoo**asalgado1@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0009-0002-5490-7786>Universidad Técnica de Machala
Ecuador**Víctor Euclides Briones Morales**vbriones@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0000-0002-2394-4624>Universidad Técnica de Machala
Ecuador

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa mundial de demencia, afectando a millones de personas y teniendo un impacto significativo en la salud pública y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Los tratamientos actuales sólo proporcionan alivio sintomático temporal. Este artículo tiene como objetivo analizar la eficacia y potencial de Donanemab, un nuevo tratamiento aprobado para el Alzheimer, mediante una revisión bibliográfica. Se realizó un enfoque cuantitativo, no experimental y documental crítico, utilizando la metodología DQP-CEA. La investigación empleó descriptores de MeSH y una búsqueda exhaustiva en PubMed. Los datos se analizaron cualitativa y cuantitativamente. Donanemab, un anticuerpo monoclonal dirigido a las placas de amiloide beta, mostró en ensayos clínicos una reducción significativa en la progresión del deterioro cognitivo y funcional en comparación con el placebo. Se observó una desaceleración del 35% en la progresión de la enfermedad y una mejora en la función cognitiva y diaria. Los cambios en el iADRS y CDR-SB fueron de -6,02 vs. -9,27 y -0,67 vs. 1,88, respectivamente ($p < 0,001$). El aclaramiento de amiloide alcanzó el 80,1% a las 76 semanas. En conclusión, Donanemab muestra un potencial y eficacia significativa para ralentizar el deterioro cognitivo y funcional en pacientes con Alzheimer. Aunque su perfil de seguridad requiere monitoreo continuo debido a eventos adversos graves, ofrece una nueva esperanza en el tratamiento de esta enfermedad devastadora.

Palabras claves: enfermedad de alzheimer, péptidos beta-amiloides, desarrollo de medicamentos

¹ Autor principal.

Correspondencia: amorcho11@utmachala.edu.ec

Efficacy and Potential of Donanemab: New Treatment Approved for Alzheimer's Disease

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, affecting millions of people and having a significant impact on public health and on the quality of life of patients and their families. Current treatments provide only temporary symptomatic relief. This article aims to analyze the efficacy and potential of Donanemab, a new approved treatment for Alzheimer's disease, through a literature review. A quantitative, non-experimental, critical documentary approach was conducted using DQP-CEA methodology. The research employed MeSH descriptors and a comprehensive PubMed search. Data were analyzed qualitatively and quantitatively. Donanemab, a monoclonal antibody directed against beta-amyloid plaques, showed in clinical trials a significant reduction in the progression of cognitive and functional decline compared to placebo. A 35% slowing of disease progression and improvement in cognitive and daily function were observed. Changes in iADRS and CDR-SB were -6.02 vs. -9.27 and -0.67 vs. 1.88, respectively ($p < 0.001$). Amyloid clearance reached 80.1% at 76 weeks. In conclusion, Donanemab has significant potential and efficacy in slowing cognitive and functional decline in patients with Alzheimer's disease. Although its safety profile requires continued monitoring due to serious adverse events, it offers new hope in the treatment of this devastating disease.

Keywords: alzheimer's disease, beta-amyloid peptides, drug development

Artículo recibido 01 agosto 2024

Aceptado para publicación: 05 setiembre 2024



INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La enfermedad de Alzheimer (EA) produce un desarrollo neurodegenerativo progresivo y corresponde a la principal causa mundial de demencia. El Informe Mundial sobre el Alzheimer 2023 resalta cómo esta enfermedad afecta a millones de personas, con un impacto significativo en el sistema de salud, en el diario vivir de los de los pacientes y en la carga familiar que conlleva. (Long, Benoist, Weidner, 2023). Pese a que, al progreso en la comprensión y desarrollo de esta patología, el tratamiento actual se centra en proporcionar alivio temporal a los síntomas.

Alrededor de 55 millones de personas padecen de demencia, siendo la EA la principal causa de esta condición, representando entre el 60% y el 70% de los casos (Datos y cifras sobre la enfermedad de Alzheimer en 2024, 2024).

Sudamérica presenta una situación particular en cuanto a la epidemiología de la EA. Actualmente, se calcula que existen 4,1 millones de personas con EA en la región, y se estima un incremento significativamente a 9,1 millones para el año 2040 (Health Organization 2021). Este incremento se debe principalmente al envejecimiento poblacional y a la creciente de la expectativa de vida. La prevalencia de la demencia va en aumento en los países Latinoamericanos y el Caribe.

La distribución que tiene esta enfermedad en Sudamérica no es uniforme. En general, se observa una mayor prevalencia en Chile y Argentina; mientras que, en Venezuela y Colombia, tienen una prevalencia menor (Health Organization 2021).

En Ecuador, se estima que casi 120 mil personas viven con esta patología. Existiendo una prevalencia del 65% en mujeres y el 35% en varones. En la población de entre 60 y 65 años de edad se manifiesta el 35% de los casos; mientras que, en la población de entre 66 y 77 años el 20% (Quizhpi et al.,2021).

Situación problemática

La enfermedad de Alzheimer (EA), al ser una entidad neurodegenerativa de carácter irreversible, representa un desafío para los servicios públicos de salud de proporciones épicas a nivel global. Actualmente, los tratamientos disponibles solo mitigan los síntomas, sin abordar las causas subyacentes de la enfermedad, impidiendo el alcance de una vida digna para los pacientes y sus cuidadores.

Desde una perspectiva médica, la EA se desarrolla por la formación patológica de placas beta-amiloide y ovillos neurofibrilares tau en el tejido cerebral, lo que desencadena una neurodegeneración progresiva y una disfunción sináptica (Rostagno, 2023). Esta compleja fisiopatología exige un enfoque terapéutico multifacético que trascienda el mero alivio sintomático.

Relevancia de la investigación de nuevos tratamientos para el Alzheimer

En este contexto, la innovación en el desarrollo de nuevos tratamientos para la EA se convierte en una necesidad imperiosa. La investigación científica busca incansablemente estrategias que modifiquen el curso de la enfermedad, ya sea previniendo su aparición, retardando su progresión o incluso revirtiendo el daño neuronal.

El reciente avance en la aprobación de Donanemab por parte de la FDA representa un hito esperanzador en la lucha contra la EA. Este anticuerpo monoclonal dirigido contra las placas beta-amiloides ha demostrado en ensayos clínicos una capacidad significativa para reducir la carga amiloide cerebral y estabilizar la función cognitiva en pacientes con EA (Center for Drug Evaluation & Research, 2024).

Este logro científico abre un nuevo capítulo en el tratamiento de la EA, ofreciendo una alternativa terapéutica innovadora que apunta a atacar una de las principales causas patológicas de la enfermedad. Si bien Donanemab requiere investigaciones adicionales para confirmar su seguridad a largo plazo, su aprobación representa un paso crucial hacia la transformación del panorama terapéutico de la EA.

La comunidad científica internacional continúa aunando esfuerzos en la búsqueda de terapias aún más efectivas para la EA. Se exploran diversas estrategias prometedoras, como la inmunoterapia dirigida contra tau, la modulación de la agregación amiloide, la terapia génica y el uso de células madre.

El desarrollo de nuevos tratamientos para la EA contribuiría para el bienestar de vida de los pacientes y aliviaría la carga socioeconómica que esta enfermedad impone a los servicios de salud, dando una respuesta apremiante a la demanda prioritaria de la comunidad científica, los gobiernos y las entidades responsables de la salud pública. La búsqueda de terapias modificadoras de la enfermedad representa la esperanza de un futuro más promisorio para millones de personas afectadas por esta devastadora enfermedad.



Por ello, el propósito de esta investigación es analizar la eficacia y potencial de Donanemab el nuevo tratamiento aprobado para el Alzheimer, por medio de una revisión bibliográfica para conocer el impacto de este fármaco en la progresión de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Esta investigación se sustenta en el paradigma positivista, emplea un enfoque cuantitativo, es de tipo básico, con un diseño no experimental y de modalidad documental crítica.

Para la elaboración del título de esta investigación se utilizó la metodología DQP- CEA.

Se emplearon los descriptores del Tesauro DeCS MeSH para seleccionar las palabras clave más pertinentes para el tema del artículo; Enfermedad de Alzheimer, Péptidos beta-Amiloides, Desarrollo de Medicamentos.

Para optimizar la precisión y relevancia de los resultados, la recopilación de información se obtuvo de la base de datos PubMed aplicando operadores booleanos ("AND", "OR" y "NOT"). La estrategia de búsqueda se diseñó cuidadosamente para combinar términos de búsqueda relevantes y excluir resultados irrelevantes, se incluyeron estudios publicados en inglés y español entre 2019 y 2024.

Los datos obtenidos fueron analizados tanto cualitativa como cuantitativamente. El análisis cualitativo se centró en sintetizar y describir los hallazgos de los artículos seleccionados. Los resultados de la revisión bibliográfica se sintetizaron en tablas y figuras para facilitar su comprensión. Se realizó una síntesis narrativa de los hallazgos, destacando los puntos clave y las principales conclusiones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La demencia es un complejo síndrome neurológico que se manifiesta a través de un deterioro progresivo de las capacidades cognitivas, comportamentales y funcionales (Knapskog et al., 2021). La edad avanzada predomina como el mayor factor de riesgo para demencia, con una prevalencia notablemente mayor en personas mayores debido a la confluencia de múltiples patologías concomitantes. En contraste, la demencia de aparición temprana, que se presenta antes de los 65 años, representa entre el 2% y el 5% de todos los casos, y es menos comúnmente asociada con patologías mixtas en los individuos más jóvenes (Knapskog et al., 2021).

La susceptibilidad a la demencia se incrementa notablemente en un 40% de los casos debido a factores modificables como el nivel educativo escaso, obesidad, pérdida de la audición, depresión, diabetes,



sedentarismo, hábito tabáquico y asocialidad. Estos factores de riesgo destacan la necesidad de medidas preventivas. (Rostagno, 2023).

En tal contexto específico de la (EA), los síntomas emergen progresivamente a medida que las funciones corticales se deterioran. Clínicamente, la EA se presenta típicamente en dos fenotipos: la forma amnésica y la no amnésica. En la variante amnésica, los primeros indicios suelen ser problemas con la memoria episódica, como la incapacidad para recordar eventos recientes o mantener conversaciones (Knapskog et al., 2021). Con el tiempo, estos síntomas se extienden a dificultades en la comprensión, se deterioran habilidades de comunicación, funciones ejecutivas y el pensamiento abstracto (Rostagno, 2023).

Por otro lado, la forma no amnésica de la EA se caracteriza por un inicio más atípico, que puede incluir cambios en el comportamiento, síntomas depresivos, problemas de lenguaje, desorientación espacial o dificultades visuales. Este tipo de presentación puede ser más sutil al principio, pero conlleva un impacto significativo en las capacidades cognitivas y la vida cotidiana conforme progresa la enfermedad (Dioli et al., 2023).

La enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (LOAD) la manifestación más común de Alzheimer se origina generalmente en las etapas avanzadas de la vida y no asociándose a un patrón hereditario claro. Aunque la LOAD no se debe a una causa genética específica y única, la investigación actual ha identificado varios factores de riesgo genéticos que contribuyen a su desarrollo. Aproximadamente el 16% de la población presenta el alelo E4 que es el gen responsable de la codificación de la apolipoproteína E (ApoE), correspondiendo a uno de los factores genéticos más destacados en la predisposición a esta enfermedad (Serrano-Pozo et al., 2021).

Además de los componentes genéticos, se ha identificado que hábitos diarios y factores que modifican el ambiente influyen significativamente en el riesgo de desarrollar Alzheimer. Hábitos como la alimentación deficiente y la inactividad física, junto con condiciones médicas como la diabetes, las enfermedades cerebrovasculares, el trauma craneoencefálico y el estrés crónico, están estrechamente relacionados con un incremento del riesgo de Alzheimer (Dioli et al., 2023).

La presentación neuropatológica de esta enfermedad destaca por el cúmulo de placas de amiloide- β ($A\beta$) en el parénquima cerebral y los vasos sanguíneos, también se manifiestan de ovillos neurofibrilares

intraneuronales y la pérdida progresiva de sinapsis neuronales. Sin embargo, los mecanismos precisos que desencadenan y dirigen la progresión de la enfermedad aún no se comprenden completamente (Koike et al., 2021).

Aunque, hace más de un siglo, se identificó la enfermedad por Alois Alzheimer, los mecanismos moleculares subyacentes a su fisiopatología son en gran parte un misterio. Las rutas multifactoriales que se consideran relevantes en la enfermedad incluyen alteraciones vasculares, disfunciones mitocondriales, estrés oxidativo, neuroinflamación y disminución en el uso de glucosa por parte del cerebro. Estos factores se consideran actualmente como la pieza fundamental en la aparición y desarrollo de la patología de Alzheimer (Reiss et al., 2023).

Los tratamientos convencionales aprobados para el Alzheimer (EA) se centran en aliviar la sintomatología, en vez de frenar o deshacer el progreso de la enfermedad. Los medicamentos actualmente establecidos por la FDA para la EA pueden clasificarse en dos principales categorías: Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (AChE) y Antagonistas del Receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato). Además, existe la opción de terapia combinada (Cheong et al., 2022).

Donanemab

Donanemab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, diseñado específicamente para reconocer y unirse a un epítipo de piroglutamato en el extremo N-terminal de las placas de amiloide beta ($A\beta$), que están presentes exclusivamente en las placas amiloides establecidas en el cerebro (Mintun et al. 2023). A diferencia de otros anticuerpos dirigidos contra el $A\beta$, Donanemab se enfoca exclusivamente en esta forma truncada del amiloide beta, sin unirse a otras variantes del $A\beta$. Este mecanismo de acción singular contribuye a eliminar las placas amiloides mediante la fagocitosis mediada por microglías, marcando una estrategia innovadora en el tratamiento del Alzheimer al abordar directamente uno de los componentes patológicos fundamentales de la enfermedad (Sato et al., 2024). La reciente aprobación de Donanemab por la FDA ha suscitado grandes expectativas en el personal médico y en la gran población afectada por esta patología. Este tratamiento podría ofrecer mejoras significativas en la progresión del Alzheimer, lo que representa un avance notable en la búsqueda de terapias eficaces para esta devastadora enfermedad neurodegenerativa (Center for Drug Evaluation & Research, 2024).



En el contexto del ensayo clínico de fase 2 TRAILBLAZER-ALZ, Donanemab demostró eficacia en comparación con el placebo. El estudio utilizó la Escala Integrada de Calificación de la Enfermedad de Alzheimer (iADRS), una herramienta que combina evaluaciones de la cognición y la función diaria, como medida primaria de resultado. Los resultados indicaron que este fármaco pudo minimizar significativamente la progresión de la alteración de las habilidades cognitivas y funcionales de los participantes del estudio (Sims et al., 2023).

El ensayo incluyó a 1736 pacientes que manifestaban un deterioro cognitivo leve (DCL) o un nivel leve de demencia, todos ellos con evidencia de patología amiloide y tau confirmada por medio de una tomografía de emisión de positrones (PET). El rango de edad se estableció en una media de 73 años, en su mayoría de origen caucásico, fueron aleatoriamente asignados a recibir Donanemab o placebo. Donanemab se administró en dosis iniciales de 700 mg durante las primeras tres dosis, seguidas de 1400 mg cada cuatro semanas durante un período máximo de 72 semanas (Sims et al., 2023).

Tabla 1 Parámetros del ensayo TRAILBLAZER-ALZ2

Parámetro	Donanemab	Placebo	Diferencia	Intervalo de Confianza (IC) del 95 %	P-valor	Desaceleración de la Progresión (%)
Cambio en iADRS a las 76 semanas	-6,02	-9,27	3,25	1,88 - 4,62	< 0,001	35,1 %
Cambio en CDR-SB a las 76 semanas	1,20	1,88	-0,67	-0,95 a -0,40	< 0,001	36,0 %
Riesgo de Progresión a la Siguiente Etapa (CDR)	HR = 0,61	-	-	-	< 0,001	38,6 % menos riesgo
Aclaramiento de Amiloide						
- a las 24 semanas	34,2 %	-	-	-	-	-
- a las 52 semanas	71,3 %	-	-	-	-	-
- a las 76 semanas	80,1 %	-	-	-	-	-
Eventos Adversos Graves (EA)	17,4 %	15,8 %	-	-	-	-
Muertes debido a ARIA	3	0	-	-	-	-
ARIA-E	24,0 % (6,1 % sintomáticos)	-	-	-	-	-
ARIA-H	31,4 %	-	-	-	-	-
Reacciones relacionadas con la infusión	8,7 %	-	-	-	-	-

Nota. iADRS: Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; HR: Hazard Ratio; ARIA: Amyloid-Related Imaging Abnormalities; ARIA-E: Edema relacionado con amiloide; ARIA-H: Hemorragia relacionada con amiloide. Datos adaptados de Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., et al. (2023). Donanemab en la enfermedad de Alzheimer sintomática temprana: ensayo clínico aleatorizado TRAILBLAZER-ALZ 2. *JAMA, 330*(6), 512–527. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>



La puntuación iADRS, que integra evaluaciones de cognición y funcionalidad, reveló que donanemab desaceleró significativamente el deterioro en los pacientes tratados en comparación con el placebo. Una menor disminución en la puntuación refleja un mejor mantenimiento de las capacidades cognitivas y funcionales (Gueorguieva et al., 2023).

La escala CDR-SB evalúa el impacto de la enfermedad en distintos dominios cognitivos y funcionales. Una progresión más lenta en la puntuación de CDR-SB sugiere un mejor mantenimiento de las habilidades cognitivas y en habilidades diarias en los pacientes que recibieron donanemab (Lowe et al., 2021).

Un hazard ratio inferior a 1 indica que los participantes en los que se implementó donanemab disminuye significativamente el empeoramiento de la enfermedad; en contraste, con aquellos en los que se empleó el placebo (Sims et al., 2023). Esto sugiere un beneficio potencial de donanemab en la extensión del tiempo en que los pacientes permanecen en una etapa menos avanzada de Alzheimer.

El aclaramiento de amiloide es un objetivo crucial en el tratamiento del Alzheimer, ya que estas placas están asociadas con la progresión de la enfermedad (Høilund-Carlsen et al., 2024). El porcentaje de los participantes que lograron un aclaramiento de amiloide aumentó significativamente con el tiempo en el grupo tratado con donanemab.

Tabla 2. Dosificación e indicaciones de donanemab como tratamiento para Alzheimer

Aspecto	Detalles
Formas de Dosificación y Concentraciones	Inyección, Solución Vial monodosis: 350 mg/20 ml (17,5 mg/ml)
Indicación	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
Inicio del Tratamiento	Indicado para pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve, basado en ensayos clínicos en estas poblaciones.
Dosis Inicial	700 mg IV cada 4 semanas durante las primeras 3 dosis.
Dosis Subsecuentes	A partir de la 4ª dosis: 1.400 mg IV cada 4 semanas.

Nota. Datos tomados de Medscape (2023). Donanemab.

Recuperado de <https://reference.medscape.com/drug/kisunla-donanemab-4000315>

Tabla 3. Modificaciones de dosis en el tratamiento con Donanemab

Parámetros a considerar	Indicaciones
Modificaciones de Dosis en caso de ARIA	ARIA-E (Edema asociado a amiloide): - Asintomático o leve: Continuar con el esquema actual. - Moderado o grave (en RM): Suspender la dosis hasta la resolución radiográfica y clínica. - Moderado a grave (síntomas): Suspender la dosis hasta la resolución de síntomas y RM. ARIA-H (Depósito de hemosiderina asociado a amiloide): - Asintomático: Continuar si la gravedad en RM es leve. - Moderado o grave (en RM): Suspender hasta la estabilización radiográfica y clínica. - Sintomático: Suspender hasta la estabilización radiográfica y clínica. - Hemorragia intracerebral >1 cm: Suspender la dosis hasta la estabilización radiográfica y clínica; reanudar según criterio clínico.
Reanudación de la Dosis	- Suspender hasta que la resonancia magnética muestre resolución y los síntomas se resuelvan. - Considerar seguimiento por resonancia magnética a los 2-4 meses. - La reanudación debe guiarse por el criterio clínico.
Insuficiencia Renal o Hepática	- No hay estudios clínicos que evalúen de forma específica la farmacocinética en población con afectación hepática o renal. - Este fármaco se degrada por enzimas proteolíticas y no se espera que se elimine a través de los riñones ni se metabolice por enzimas hepáticas.

Nota. Datos tomados de Medscape (2023). Donanemab.

Recuperado de <https://reference.medscape.com/drug/kisunla-donanemab-4000315>

Aunque Donanemab obtuvo una correcta tolerancia, sus efectos adversos graves se presentaron ligeramente con mayor frecuencia en el grupo tratado con Donanemab. Las muertes asociadas con ARIA destacan la necesidad de un monitoreo cuidadoso de los pacientes que reciben esta terapia. Los eventos adversos específicos relacionados con ARIA y las reacciones a la infusión fueron relativamente comunes en el grupo tratado con Donanemab, lo que requiere una gestión adecuada para minimizar estos riesgos y maximizar los beneficios del tratamiento (Høilund-Carlsen et al., 2024).

CONCLUSIONES

En conclusión, los datos presentados subrayan el potencial de donanemab como una terapia eficaz en la ralentización del deterioro cognitivo y funcional en pacientes con Alzheimer. La puntuación iADRS y la escala CDR-SB proporcionan evidencia consistente de que el tratamiento con Donanemab resulta en un mejor mantenimiento de las capacidades cognoscitivas y funcionales; en contraste, con el grupo en el que se utilizó el placebo. Además, el hazard ratio inferior a 1 sugiere una disminución sustancial en el riesgo de evolución adversas de la enfermedad, lo que podría traducirse en una prolongación del tiempo en que los pacientes se mantienen en etapas menos avanzadas del Alzheimer.



El éxito en el aclaramiento de amiloide refuerza la importancia de este objetivo terapéutico y demuestra la eficacia de Donanemab en este aspecto crucial del tratamiento del Alzheimer. Sin embargo, el perfil de seguridad de Donanemab, con una incidencia ligeramente mayor de eventos adversos graves y la necesidad de monitoreo continuo para ARIA, subraya la importancia de un manejo cuidadoso y personalizado de los pacientes durante la terapia.

En conjunto, estos hallazgos aportan una perspectiva alentadora sobre el uso de donanemab para modificar el curso del Alzheimer, aunque se requiere una vigilancia clínica rigurosa para optimizar sus beneficios y reducir al mínimo los efectos adversos asociados a su uso. (Sato et al. 2024).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Center for Drug Evaluation, & Research. (2024, July 2). *FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease*. U.S. Food and Drug Administration; FDA.

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>

Cheong, S. L., Tiew, J. K., Fong, Y. H., Leong, H. W., Chan, Y. M., Chan, Z. L., & Kong, E. W. J. (2022). Current Pharmacotherapy and Multi-Target Approaches for Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals* , 15(12). <https://doi.org/10.3390/ph15121560>

Datos y cifras sobre la enfermedad de Alzheimer en 2024. (2024). *Alzheimer y demencia: revista de la Asociación de Alzheimer* , 20 (5), 3708–3821. <https://doi:10.1002/alz.13809>

Dioli, C., Papadimitriou, G., Megalokonomou, A., Marques, C., Sousa, N., & Sotiropoulos, I. (2023). Chronic Stress, Depression, and Alzheimer's Disease: The Triangle of Oblivion. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1423, 303–315.

Gueorguieva, I., Willis, B. A., Chua, L., Chow, K., Ernest, C. S., Shcherbinin, S., Ardayfio, P., Mullins, G. R., & Sims, J. R. (2023). Donanemab Population Pharmacokinetics, Amyloid Plaque Reduction, and Safety in Participants with Alzheimer's Disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 113(6). <https://doi.org/10.1002/cpt.2875>

Høilund-Carsen, P. F., Alavi, A., Barrio, J. R., Castellani, R. J., Costa, T., Herrup, K., Kepp, K. P., Neve, R. L., Perry, G., Revheim, M. E., Robakis, N. K., Sensi, S. L., & Vissel, B. (2024). Donanemab, another anti-Alzheimer's drug with risk and uncertain benefit. *Ageing Research*



Reviews, 99 . <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102348>

- Knapskog, A. B., Engedal, K., Selbæk, G., & Øksengård, A. R. (2021). [Alzheimer's disease – diagnosis and treatment]. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke*, 141(7). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0919>
- Koike, R., Takaichi, Y., Soeda, Y., & Takashima, A. (2021). Memory formation in old age requires GSK-3 β . *Aging Brain*, 1, 100022.
- Long, S., Benoist, C., & Weidner, W. (2023). *Informe Mundial sobre el Alzheimer 2023: Cómo reducir el riesgo de demencia: nunca es demasiado pronto, nunca es demasiado tarde*. Londres, Inglaterra: Alzheimer's Disease International.
- Lowe, S. L., Willis, B. A., Hawdon, A., Natanegara, F., Chua, L., Foster, J., Shcherbinin, S., Ardayfio, P., & Sims, J. R. (2021). Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 7(1). <https://doi.org/10.1002/trc2.12112>
- Quizhpi, J. A. M., Vera, L. K. M., Pincay, J. J. A., & Godoy, M. A. G. (2021). Relación entre alteraciones cognitivas y depresión en pacientes con alzhéimer en Ecuador. *INSPIPILIP*, 1–9.
- Reiss, A. B., Muhieddine, D., Jacob, B., Mesbah, M., Pinkhasov, A., Gomolin, I. H., Stecker, M. M., Wisniewski, T., & De Leon, J. (2023). Alzheimer's Disease Treatment: The Search for a Breakthrough. *Medicina*, 59(6). <https://doi.org/10.3390/medicina59061084>
- Rostagno, A. A. (2023). Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/ijms24010107>
- Sato, S., Hatakeyama, N., Fujikoshi, S., Katayama, S., Katagiri, H., & Sims, J. R. (2024). Donanemab in Japanese Patients with Early Alzheimer's Disease: Subpopulation Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Trial. *Neurology and Therapy*, 13(3). <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00604-x>
- Serrano-Pozo, A., Das, S., & Hyman, B. T. (2021). APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurology*, 20(1). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30412-9)
- Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., Lu, M., Ardayfio, P., Sparks, J., Wessels, A. M., Shcherbinin, S., Wang, H., Es, M. N., Collins, E. C., Solomon, P., Salloway, S., Hansson, O., Ritchie, C.,



Brooks, D. A., Mintun, M., & Skovronsky, D. M. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 330(6). <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>

