

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en medicina



EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI- AMILOIDE (LECANEMAB, ADUCANUMAB Y DONANEMAB) EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Tutor clínico: Dra. Pytel Córdoba

Tutor metodológico: Rocio Queipo

Servicio: Neurología

Alumno: Sara García Arriba

Hospital: Universitario Quirón Salud Madrid

Agradecimientos

Última etapa, por fin estamos aquí.

El camino no ha sido fácil y es que no podría haberlo logrado sin todas las personas que he tenido a mi lado. Esto, va por vosotros:

A mi ama, por ser la persona que me ha ayudado en todo el proceso y la que ha hecho posible que estudie lo que realmente me apasiona. Gracias por hacer realidad mis sueños.

A mi hermano y a mi amama, por apoyarme durante esta etapa y animarme a seguir mis objetivos. Gracias por ser mi lugar seguro al que sé que siempre puedo acudir.

A mi novio, Alvaro, por ser mi mayor apoyo, por demostrarme que yo puedo con todo – a pesar de que a veces no lo crea – y por enseñarme lo que es el amor incondicional, a pesar de la distancia.

A mis abuelos y a mi aítite, porque a pesar de que vuestras muertes marcaron un antes y un después, me han llevado a ser la persona que soy hoy y a ser la doctora que quiero ser.

Sobre todo, a mi abuelo Julio. Tú fuiste el primero en irte y este TFG está centrado en ti. Porque si hoy siguieras vivo, quizás el Alzheimer no te habría arrebatado y aún estarías aquí, a mi lado.

A mi mejor amiga Bea, por aguantarme durante 12 años con todas mis locuras y todos mis momentos de duda en los que decía que quería dejar la carrera.

A mis amigos de la universidad, por hacer que el camino fuera de rosas (¡sin espinas!) y por todos esos momentos inolvidables. Me alegro mucho de haber conocido a personas tan increíbles como vosotros estos años.

A mis tutoras del TFG, gracias por vuestra paciencia y por acompañarme en este proceso lleno de baches con compromiso y cercanía. Vuestra orientación ha sido indispensable para dar forma a este proyecto.

Por último, quiero dedicar estas palabras a todas esas personas a quienes, como a mí, alguna vez les dijeron que no lograrían su sueño. Vosotras podéis, y como yo, algún día lo conseguiréis.

Índice

Resumen.....	1
Introducción	1
Métodos.....	1
Resultados.....	1
Conclusión.....	1
Palabras clave.....	1
Introducción.....	3
Hipótesis y objetivos	6
Metodología.....	6
- Diseño.....	6
- Criterios de elegibilidad.....	6
- Fuentes de información, estrategia de búsqueda y selección de estudios y proceso de selección	7
- Variables.....	8
Resultados	8
- Diagrama de estudios incluidos	8
- Características de los estudios	9
- Tablas de resultados	10
__Eficacia.....	10
__Seguridad.....	15
Discusión	17
Conclusiones	20
Bibliografía.....	21
Anexos	I

Resumen

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que se define por un deterioro cognitivo lentamente progresivo con impacto funcional concomitante (2). Todo ello, asociado a un cúmulo extracelular del péptido AB-42 (3). Por ello, se han llevado a cabo múltiples terapias dirigidas a reducir las placas de amiloides; entre ellas: lecanemab, donanemab y aducanumab.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como Medline y Clinicaltrial.gov para ensayos clínicos controlados aleatorizados. Para valorar la eficacia se hizo uso de escalas validadas como MMSE, CDR-SB, ADAS-Cog, ADRS, ADCS-iADL, ADL-MCI y ADCOMS; y para la seguridad se valoró el porcentaje de efectos adversos y ARIA.

Resultados

Por un lado, en relación con los resultados de CDR-SB, donanemab demostró una diferencia de -0.7 (-0.95 a -0.45) puntos a favor; y aducanumab una diferencia de -0.39 (22%). A diferencia de lecanemab que no demostró diferencias significativas, con una disminución de 26% en su administración quincenal y un 17% en la mensual. Por otro lado, el porcentaje de ARIA se encuentra aumentado en los tres en comparación con el placebo; siendo el que menos riesgo de efectos secundarios presenta el lecanemab, con un porcentaje de 5,25%.

Conclusión

Esta revisión demuestra que donanemab fue el anticuerpo con mayor consistencia en la ralentización del deterioro cognitivo, mientras que lecanemab presentó un perfil de seguridad más favorable. Aducanumab mostró resultados dispares entre estudios, lo que limita la solidez de sus beneficios. No obstante, se requieren más estudios valorando la eficacia y seguridad de estos fármacos en estadios avanzados de la enfermedad.

Palabras clave

Alzheimer, anticuerpos monoclonales, seguridad, eficacia, ARIA

Abstract

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder defined by slowly progressive cognitive decline with concomitant functional impact (2). This is due to an extracellular accumulation of the AB-42 peptide (3). Therefore, multiple therapies aimed at reducing amyloid plaques have been implemented, including lecanemab, donanemab, and aducanumab.

Methods

A systematic search was conducted in databases such as Medline and Clinicaltrial.gov for randomized controlled clinical trials. Validated scales such as the MMSE, CDR-SB, ADAS-Cog, ADRS, ADCS-iADL, ADL-MCI and ADCOMS were used to assess efficacy; and the percentage of adverse events and ARIA were assessed for safety.

Results

On the one hand, according to CDR-SB results, donanemab demonstrated a difference of -0.7 (-0.95 to -0.45) points in favor; and aducanumab a difference of -0.39 (22%). Unlike lecanemab, which did not show significant differences, with a 26% decrease in biweekly administration and a 17% decrease in monthly administration. Furthermore, the ARIA percentage was increased in all three compared to placebo; of which, lecanemab presented the lowest risk of side effects, with a percentage of 5.25%.

Conclusion

This review demonstrates that donanemab was the antibody with the greatest consistency in slowing cognitive decline, while lecanemab presented a more favorable safety profile. Aducanumab showed inconsistent results across studies, which limits the solidity of its benefits. However, further search is needed to assess the efficacy and safety of these drugs in advanced stages of the disease.

Keywords

Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, safety, efficacy, ARIA

Introducción

Como indica *Gabor G. Kovacs*, las enfermedades neurodegenerativas son trastornos provocados por la pérdida progresiva de neuronas (1). Como indica en su artículo de 2018, estas enfermedades se pueden clasificar según la proteína que esté implicada en el proceso (1). Por lo que, este tipo de patologías se caracterizan por una disfunción progresiva y la muerte neuronal. Asociado al depósito de proteínas mal plegadas, y a la alteración de las propiedades fisicoquímicas de estos procesos (1).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que se define por un deterioro cognitivo lentamente progresivo con impacto funcional concomitante (2). Al inicio se observa una pérdida de memoria episódica en la que los pacientes preguntan repetitivamente y presentan dificultad para encontrar las palabras adecuadas o para recordar detalles de eventos (2). En etapas posteriores, se pueden identificar cambios progresivos en otras funciones cognitivas y en el comportamiento, aunque estos últimos incluso pueden aparecer en etapas muy tempranas de la enfermedad (2).

Todo ello, se debe al acúmulo extracelular del péptido AB-42 y la agregación intracelular de la proteína tau hiperfosforilada (3). La EA suele ser esporádica y se presenta con frecuencia en personas mayores; aunque rara vez, es genética y se presenta de forma temprana, en menores de 60 años (3).

La clínica de la EA viene determinada por las regiones donde se acumulan las proteínas mencionadas previamente y el grado de atrofia, que representa la muerte neuronal asociada. La atrofia puede tardar años en desarrollarse. Las regiones más afectadas por la atrofia en la forma típica de la EA suelen ser la corteza entorrinal, el hipocampo y la amígdala (3).

Debido a la fisiopatología descrita previamente, se han llevado a cabo múltiples terapias dirigidas contra las placas de amiloide. Muchas de ellas siendo un fracaso, como, por ejemplo: bapineuzumab, solanezumab, crenezuma, ponezumab y gantenerumab (4,5).

Hasta que, en junio 2021, la *US Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el primer anticuerpo monoclonal anti-amiloide: el aducanumab (6). La diferencia frente a los anteriores se basaba en su alta selectividad frente placas de amiloide, incluyendo oligómeros solubles o fibrillas insolubles (7).

Por otro lado, en julio de 2024 se aprobó el Donanemab; un anticuerpo monoclonal dirigido a una forma de amiloide modificada llamada N3pG que se encuentra en las placas de amiloide que se forman en la enfermedad de Alzheimer (8).

El último en desarrollarse fue el lecanemab; un anticuerpo monoclonal anti-amiloide de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) humanizado recombinante, que se une a oligómeros y protofibrillas insolubles de amiloide (9). Este fármaco fue aceptado como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer por la FDA en enero de 2023 (10) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en noviembre de 2024 (11).

Como todo fármaco, presentan diferentes características farmacodinámicas y farmacocinéticas; así como diferente eficacia y seguridad. Para valorar la seguridad, se deben tener en cuenta los efectos secundarios. Los tres medicamentos tienen algunos efectos adversos en común.

Cabe destacar por su especial gravedad las anomalías en imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), ya que son un efecto secundario bastante frecuente en este tipo de terapias (9). Se describen dos tipos: ARIA-E con edema y ARIA-H con cambios hemorrágicos (9). Los síntomas descritos de ARIA más frecuentes son cefalea, confusión, alteraciones de la marcha y vómitos (12). A pesar de que la mayoría son asintomáticos, se han descrito también reacciones severas, entre las que se encuentra edema cerebral, crisis comiciales y la muerte (13).

Como indican *Doran y Sawyer*, se establece una relación entre el aumento de la dosis y el aumento de ARIA en la mayoría de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide. Las reacciones adversas de tipo edematoso presentan una incidencia dosis dependiente más clara; no obstante, no es tan evidente con las de tipo hemorrágico (14).

Se ha observado en varios estudios, la relación de la mutación del alelo APOE4 con la presencia de estos efectos adversos. Los portadores de esta mutación son más propensos a presentar un aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica (14). Por ende, son más propensos a presentar anomalías en imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA).

Diferentes estudios han evidenciado que el ser portador de la mutación APOE4 de manera homocigota aumenta la incidencia de ambos tipos de ARIA; tanto de tipo edematoso como de tipo hemorrágico (14).

Estos efectos adversos y su relación con la APOE4 reducen de manera significativa el porcentaje de pacientes que serán aptos para recibir tratamiento con estos medicamentos. Además, todos ellos están aprobados únicamente como tratamiento de la demencia leve o deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer (15); lo que, a su vez, limita la población que se beneficiaría de sus efectos.

Debido a la importancia de la enfermedad de Alzheimer y su gran prevalencia, parece relevante examinar las diferencias clínicas y farmacológicas de estos tres fármacos; y con ello, establecer qué fármaco presenta mejores características en cuanto a la eficacia, seguridad, población a la que abarca, durabilidad y relación coste/beneficio. Esto cobra mayor relevancia teniendo en cuenta que vivimos en una sociedad con una expectativa de vida que ha aumentado significativamente en los últimos años, y por consecuencia que presenta un mayor riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas, más específicamente EA.

Hipótesis y objetivos

La hipótesis que se argumentó fue que los anticuerpos monoclonales (aducanumab, donanemab y lecanemab) presentan diferencias significativas en su eficacia y perfil de seguridad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se espera que uno de ellos demuestre una mayor eficacia en la ralentización del deterioro cognitivo; así como, un perfil de seguridad más favorable comparado con los otros dos.

Se estableció como objetivo primario comparar la eficacia de aducanumab, donanemab y lecanemab en la reducción del deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer, basándose en escalas validadas de funcionalidad y valoración de las funciones cognitivas.

En cuanto a los objetivos secundarios, se comparó el perfil de seguridad de cada uno de los anticuerpos monoclonales, identificando la frecuencia y gravedad de los efectos adversos reportados en los estudios clínicos; se comparó la influencia de estos tratamientos en biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo la acumulación de beta-amiloide y tau en el cerebro; y, se comparó la adherencia al tratamiento.

Metodología

- Diseño

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las pautas establecidas por la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (FIG 1.)

- Criterios de elegibilidad

Los tipos de estudios que se seleccionaron fueron estudios clínicos controlados aleatorizados donde se analizaron pacientes diagnosticados de demencia leve o deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer en tratamiento con anticuerpos monoclonales publicadas en los últimos cinco años. Se consideraron estudios que evaluaran la eficacia clínica, seguridad y efectos adversos de los tres anticuerpos monoclonales.

Se excluyeron los estudios que analizaron anticuerpos monoclonales distintos a los tres mencionados previamente u otros medicamentos. Asimismo, se excluyeron: comentarios, cartas al editor y resúmenes de congresos sin datos completos.

- Fuentes de información, estrategia de búsqueda y selección de estudios y proceso de selección

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE (Tabla 1) y Clinicaltrial.gov. Se priorizó la inclusión de ensayos clínicos controlados aleatorizados. La fecha de búsqueda de información se alargó hasta noviembre 2019. Para la búsqueda, se usaron diferentes estrategias de búsqueda; combinando los siguientes términos MeSH y palabras clave: “monoclonal antibodies” “aducanumab” “lecanemab” “donanemab” “Alzheimer’s disease”, “safety”, “efficacy”, “randomized control trial”, “systematic review” y “meta analysis”. Siendo la estrategia final, una mezcla de todas: (“monoclonal antibodies” OR “aducanumab” OR “donanemab” OR “lecanemab”) AND "Alzheimer's disease" AND “randomized control trial” AND (“efficacy” AND “safety”) NOT (“systematic review” OR “meta analysis”). No se impusieron restricciones de idioma.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de artículos en MEDLINE

Términos de búsqueda	Filtros aplicados	Resultados
((“monoclonal antibodies” OR “aducanumab” OR “donanemab” OR “lecanemab”) AND (“Alzheimer's disease”))		3,606
((“monoclonal antibodies”) OR (“aducanumab”) OR (“donanemab”) OR (“lecanemab”)) AND (“Alzheimer's disease”) AND (“randomized control trial”).		118
((“monoclonal antibodies”) OR (“aducanumab”) OR (“donanemab”) OR (“lecanemab”)) AND (“Alzheimer's disease”) AND (“randomized control trial”) NOT (“systematic review”) OR (“meta analysis”))		87
((“monoclonal antibodies”) OR (“aducanumab”) OR (“donanemab”) OR (“lecanemab”)) AND (“Alzheimer's disease”) AND (“randomized control trial”) AND (“safety”) OR (“efficacy”) NOT (“systematic review”) OR (“meta analysis”))		40
((“monoclonal antibodies”) OR (“aducanumab”) OR (“donanemab”) OR (“lecanemab”)) AND (“Alzheimer's disease”) AND (“randomized control trial”) AND (“safety”) AND (“efficacy”) NOT (“systematic review”) OR (“meta analysis”))	Últimos 5 años	30

- Variables

Las variables analizadas fueron; por un lado, eficacia de los fármacos utilizando escalas como *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB), *Mini Mental State Examination* (MMSE) y *Alzheimer's Disease Assesment Scale Cognitive subscale* (ADAS-Cog). Y, por otro lado, la seguridad medida el porcentaje de efectos adversos que se producen cuando se administran estos fármacos (ARIA-H y ARIA-E). Entendiendo como más eficaz el que mostró mayor mejoría en los aspectos cognitivos; esto es, un aumento mayor en el puntaje de MMSE y una disminución mayor en el puntaje de CDR-SB y ADAS-Cog; y se entiende como más seguro cuanto menor sea el riesgo de desarrollar efectos secundarios como ARIA-H y ARIA-E (Tabla en Anexo 1).

Resultados

- Diagrama de estudios incluidos

El proceso de selección de estudios para esta revisión sistemática siguió la metodología PRISMA (FIG 1), asegurando un enfoque transparente y reproducible. Se identificaron un total de 30 registros en la base de datos electrónica de MEDLINE y 40 estudios de la base de datos clinicaltrial.gov. De los cuales, se excluyeron 51 mediante la revisión de títulos y resúmenes por no cumplir los criterios de inclusión: análisis de otros anticuerpos monoclonales distintos a los tres de estudios, análisis de otros fármacos, no estudiar la seguridad o la eficacia, carta al editor o publicación en un Congreso con datos incompletos. Se revisaron 19 artículos en texto completo. Se descartaron 11 estudios por las siguientes razones: incluir los mismos estudios que en otros artículos (n= 4), no estar finalizado el estudio o no tener los resultados publicados (n=6) y no ser concluyente (n=1). Finalmente, se seleccionaron 8 para la revisión sistemática final.

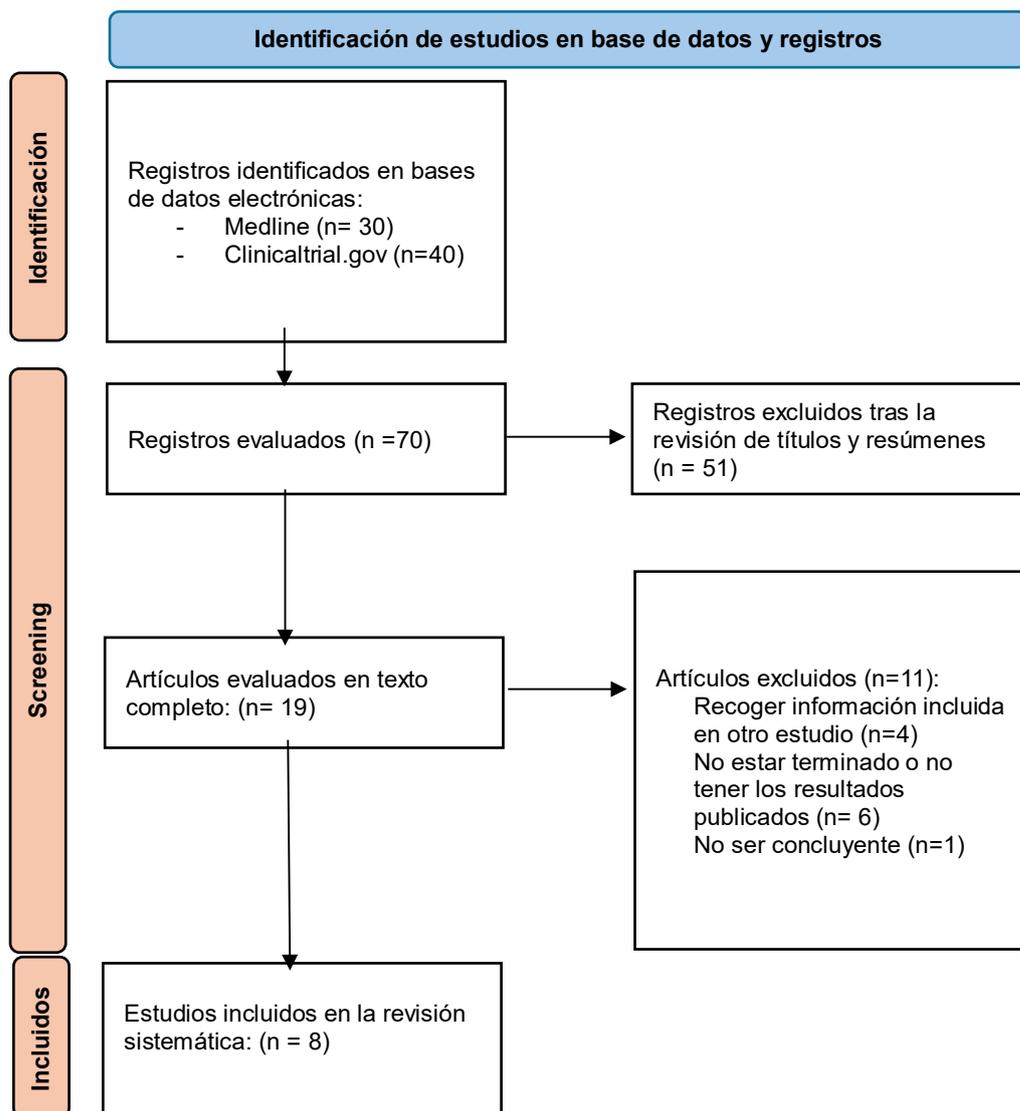


FIG 1. PRISMA flow chart

- **Características de los estudios**

Los 8 estudios que se incluyeron en esta revisión sistemática se realizaron entre los años 2010-2024. Los 8 estudios fueron ensayos controlados aleatorizados (ECA); de los cuales 6 fueron ensayos en fase 3 ((16) (17) (18) (19) (20) (21)) y los restantes, fueron un estudio en fase 1b (22) y otro en fase 2b (23). Los ensayos se llevaron a cabo en múltiples sitios abarcando diversas poblaciones en diferentes regiones geográficas y estudiaron 3 anticuerpos monoclonales. En todos los estudios, la administración de los tratamientos se realizó mediante administración intravenosa. En cada ensayo, se utilizaron diversos objetivos de eficacia, como CDR-BS, MMSE,

ADAS-Cog, MCI..., así como de seguridad como informes de eventos adversos y evaluaciones de ARIA (Anexos 1-7). La información general de los estudios incluidos se encuentra resumida en la tabla 2.

- **Tablas de resultados**

EFICACIA

Clinical dementia rating scale sum of boxes (CDR-SB)

En el estudio EMERGE, aducanumab demostró un cambio favorable en cuanto a la puntuación base de la escala CDR-SB con una diferencia de -0.39 contra el placebo, lo que se traduce como un 22% (95% CI, -0.69 a -0.09; P= 0.012) (16); mientras que en ENGAGE no consiguió demostrar su eficacia con una diferencia de puntuación de 0.03 (95% CI, -0.26 a 0.33; P= 0.833) no significativa (16).

El estudio PRIME coincidió con los resultados expuestos en EMERGE y evidenció la eficacia de aducanumab con una puntuación de 3.83 (95% CI, 2.5 a 5.16; P = <0.05) sobre la línea de base para el grupo tratado con 10 mg/kg de fármaco como dosis fija y una puntuación de 3.68 (95% CI, 2.37 a 4.99; P = <0.05) para el grupo tratados con 10 mg/kg de forma escalonada; comparado con 6.15 (95% CI, 5.18 a 7.12; P = <0.05) del placebo (22).

En el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab obtuvo una mejoría con una diferencia de -0.70 puntos a las 76 semanas (95% CI, -0.95 a -0.45; P= <0.001) sobre a la puntuación base frente al placebo; lo que significa un 28.9% de ralentización de progresión clínica (17) (18). No obstante, el estudio TRAILBLAZER-ALZ no logró demostrar esa mejoría del donanemab, donde obtuvo una diferencia de puntuación de -0.36 (95% CI, -0.83 a 0.12; P= 0.139) no significativa (18)(19).

Por último, el estudio de *J. Swanson et al.* no logró demostrar la eficacia de lecanemab sobre el placebo, reflejando con un tratamiento de 10 mg/kg de lecanemab quincenal y mensual una reducción del 26% (P= 0.125) y del 17% (P= 0.255); respectivamente; no siendo ninguna de ellas significativa estadísticamente (23).

Tabla 2. Características de los estudios seleccionados

Estudio, año	Diseño del estudio	Población	N total	Anticuerpo, dosis	Desenlaces evaluados	Resultados principales	Conclusiones
ENGAGE, 2019	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Adultos de 50-85 años con deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer o demencia leve con enfermedad de Alzheimer	1638	Aducanumab, 1-10 mg/kg	Eficacia (CDR-SB, MMSE, ADAS-Cog 14, ADCS, ADL-MCI) y seguridad (efectos adversos y ARIA)	No demostró ser más eficaz que el placebo a ninguna dosis. Sin embargo, demostró ser menos seguro respecto al placebo siendo más segura la dosis baja (6 mg/kg) que la dosis alta (10 mg/kg).	El aducanumab no se puede considerar más eficaz que el placebo para tratar el Alzheimer. No obstante, es más peligroso a medida que aumentas la dosis. Siendo más seguro en aquellos pacientes no portadores de APOE4.
EMERGE, 2019	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Adultos de 50-85 años con deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer o demencia leve con enfermedad de Alzheimer	1647	Aducanumab, 1-10 mg/kg	Eficacia (CDR-SB, MMSE, ADAS-Cog 14, ADCS, ADL-MCI) y seguridad (efectos adversos y ARIA)	La dosis baja (6 mg/kg) no demostró ser más eficaz que el placebo; a diferencia de la dosis alta (10 mg/kg). Sin embargo, demostró ser menos seguro respecto al placebo siendo más segura la dosis baja (6 mg/kg) que la dosis alta (10 mg/kg).	El aducanumab es más eficaz que el placebo para tratar el Alzheimer. No obstante, es más peligroso a medida que aumentas la dosis. Siendo más seguro en aquellos pacientes no portadores de APOE4.
PRIME, 2015	Ensayo clínico aleatorizado en fase 1b, doble ciego, controlado con placebo	Adultos de 50-90 años con enfermedad de Alzheimer leve con lectura de PET-amiloido positiva	197	Aducanumab, 1-10 mg/kg	Seguridad (efectos adversos y ARIA) y eficacia (CDR-SB y MMSE)	Demostró ser más eficaz que el placebo a dosis altas, tanto a dosis fijas como escaladas. Sin embargo, la dosis alta (10 mg/kg) escalonada, demostró producir un menor número de ARIA.	El aducanumab es más eficaz que el placebo a dosis altas (10mg/kg); sin embargo, es más seguro administrarlo de manera escalonada para reducir el número de ARIA.
TRAILBLAZER-ALZ, 2020	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Adultos de 60-85 años con enfermedad de Alzheimer temprana sintomática	272	Donanemab	Eficacia (iADRS, CDR-SB, ADCS-iADL, CDR-GS) y seguridad (efectos adversos y ARIA)	Donanemab demostró una mejoría en el deterioro cognitivo en todas las escalas a los 18 meses de tratamiento. No obstante, presenta mayor riesgo de efectos adversos (ARIA).	Donanemab es más eficaz que el placebo en cuanto a mejoría del estado cognitivo tras 18 meses de tratamiento. Pero, presenta menor seguridad.

TRAILBLAZER-ALZ 2, 2022	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Adultos de 60-85 años con enfermedad de Alzheimer temprana sintomática	1736	Donanemab	Eficacia (iADRS, CDR-SB, ADCS-iADL, CDR-GS) y seguridad (efectos adversos y ARIA)	Donanemab demostró una mejoría en el deterioro cognitivo en todas las escalas a los 18 meses de tratamiento. No obstante, presenta mayor riesgo de efectos adversos (ARIA). Lecanemab demostró un mayor riesgo de efectos adversos (ARIA).	Donanemab es más eficaz que el placebo en cuanto a mejoría del estado cognitivo tras 18 meses de tratamiento. Pero, presenta menor seguridad. Lecanemab presenta una mayor incidencia de ARIA (tanto ARIA-E como ARIA-H); Siendo esta mayor en portadores de APOE4.
Honig et al., 2024	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Adultos de 50-90 años con deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer o demencia leve con enfermedad de Alzheimer	3407	Lecanemab 10 mg/kg	Seguridad (efectos adversos y ARIA)		
Logovinsky et al., 2010	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Adultos mayores de 50 años con enfermedad de Alzheimer leve - moderada	80	Lecanemab	Seguridad (efectos adversos y ARIA)	Lecanemab demostró un mayor riesgo de ARIA-H, no se detectaron ARIA-E a lo largo de estudio.	Lecanemab presenta un mayor riesgo de producir ARIA-H, y por lo tanto, menor seguridad.
Sawanson et al., 2022	Ensayo clínico aleatorizado, fase 2b, doble ciego, controlado con placebo	Adultos de 50-90 años con deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer o demencia leve con enfermedad de Alzheimer	856	Lecanemab	Eficacia (ADCOMS, CDR-SB, ADAS-Cog) y seguridad (efectos adversos y ARIA)	Lecanemab demostró una mejoría en el deterioro cognitivo en todas las escalas. Sin embargo, presenta mayor riesgo de efectos adversos (ARIA).	Lecanemab es más eficaz que el placebo en cuanto a mejoría del estado cognitivo. Pero, presenta menor seguridad.

Abreviaciones: CDR-SB: Clinical Dementia Rating- Sum of Boxes; MMSE: Mini Mental State Examination; ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living; ADCS-iADL: ADCS instrumental subscale; MCI: Mild Cognitive Impairment; ARIA: Amyloid related imaging abnormalities; iADRS: Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; CDR-GS: Clinical Dementia Rating- Global Score.

Mini mental Scale Examination (MMSE)

En este caso, los resultados fueron similares a los del apartado anterior. EMERGE demostró una mejoría en la puntuación base de MMSE con una diferencia de puntuación de 0.60 (95% CI, 0.00 a 1.13; P= 0.049) respecto al placebo; lo que significa una reducción del 13% (16). Sin embargo, ENGAGE no logró exponer la eficacia del aducanumab con una diferencia de puntuación de -0.1 (95% CI, -0.62 a 0.49; P= 0.811) no significativa (16).

El estudio PRIME coincidió con los resultados expuestos en EMERGE y evidenció la eficacia de aducanumab con una puntuación de -5.00 (95% CI; P = <0.05) sobre la línea de base para el grupo tratado con 10 mg/kg como dosis fija y una puntuación de -6.03 (95% CI; P = <0.05) para el grupo tratados con 10 mg/kg de forma escalonada; comparado con -9.03 (95% CI, 5.18 a 7.12; P = <0.05) del placebo (22).

En el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab obtuvo una mejoría con una diferencia de puntuación de 0.47 puntos (95% CI, 0.104 a 0.841; P= 0.012) sobre la puntuación base a comparación del placebo (17) (18). A diferencia del estudio TRAILBLAZER-ALZ que no logró demostrar esa mejoría del donanemab, donde obtuvo una diferencia de puntuación de 0.64 (95% CI, -0.40 a 1.67; P= 0.64) no significativa (18)(19).

Escala Cognitiva del Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog 13)

En la línea de los anteriores, el estudio EMERGE demostró una eficacia del aducanumab superior al placebo con una diferencia de -1.40 puntos sobre la puntuación de base (95% CI, -2.46 a -0.34; P= 0.009) (16); mientras que ENGAGE no logró demostrar su eficacia. Obteniendo una diferencia de puntuación de -0.59 (95% CI, -1.61 a 0.43; P= 0.26) no significativa (16).

En el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab obtuvo una diferencia de puntuación de -1.33 (95% CI, -2.086 a -0.565; P= 0.0006) sobre la puntuación base tras 76 semanas de tratamiento frente al placebo; demostrando una ralentización del 19,5% en el deterioro cognitivo en comparación con placebo (17)(18). Además, ese resultado confirmó lo estudiado en TRAILBLAZER-ALZ, donde el donanemab destacó una mejoría sobre la línea de base a las 76 semanas con una diferencia de puntuación de -1.86 (95 CI, -3.63 a -0.09; P= 0.04) (18)(19).

Escala Cognitiva del Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog 14)

El estudio de J. Swanson et al. demostró la eficacia de lecanemab sobre el placebo con una dosis de tratamiento de 10 mg/kg de lecanemab quincenal a los 18 meses con una mejoría del 47% (P= 0.017) (23). Sin embargo, no logró lo mismo con la dosis mensual destacando una mejoría del 6% (P= 0.74); no significativa (23).

Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory (Mild Cognitive Impairment Version) (ADCS-ADL- MCI)

De forma consistente con lo anterior, EMERGE demostró la eficacia de aducanumab sobre el placebo con una diferencia de puntuación de 1.70 sobre la línea de base (95% CI, 0.75 a 2.74; P= 0.0006) (16). Mientras que ENGAGE falló en su intento de confirmar la eficacia de aducanumab, presentando una diferencia de 0.70 (95% CI, -0.19 a 1.64; P= 0.12) puntos sobre la línea de base frente al placebo; siendo esta no significativa (16).

Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)

Solamente, estudios relacionados con el donanemab como el TRAILBLAZER-ALZ 2 valoraron esta escala. En ellos se demostró que el donanemab obtuvo una mejoría con una diferencia de puntuación de 2.92 sobre la línea de base a las 76 semanas en comparación con el placebo (95% CI, 1.508 a 4.331, P = <0.001); lo que representa una ralentización del 22.3% de la progresión de la enfermedad (17)(18). Por otro lado, en TRAILBLAZER- ALZ, obtuvo una diferencia de puntuación de 3.20 sobre la línea de base a las 76 semanas (95% CI, 0.12 a 6.27, P = 0.042) datos que se confirmaron en TRAILBLAZER-ALZ 2 (18)(19).

Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living (ADCS-iADL)

En el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab obtuvo una mejoría con una diferencia de puntuación 1.70 puntos (95% CI, 0.840 a 2.566; P= 0.0001) sobre la puntuación base a las 76 semanas frente al placebo; lo que representa una ralentización del 27.8% de la progresión de la enfermedad (17)(18). Por otro lado, en TRAILBLAZER- ALZ, obtuvo una diferencia de puntuación de 1.21 sobre la línea de base a las 76 semanas (95% CI, -0.77 a 3.20, P = 1.21) no siendo significativa su eficacia (18)(19).

Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS)

Solamente, estudios relacionados con el Lecanemab como el de *J Swanson et al.* valoraron esta escala. En él, se demostró que el lecanemab presentaba una eficacia superior al placebo en cuanto a la ralentización del deterioro cognitivo, con una mejoría del 30% (P= 0.034) administrando una dosis de 10 mg/kg quincenal; mientras que no lo demostró con la dosis de 10 mg/kg mensual, objetivando una mejoría del 15% (P= 0.23) no significativa (23).

SEGURIDAD

Amyloid related imaging abnormalities (ARIA)

Tanto EMERGE como ENGAGE no destacaron grandes diferencias en cuanto a efectos adversos entre el placebo y los grupos de diferentes dosis; salvo, en relación con los ARIA (16). EMERGE confirmó una mayor incidencia de ARIA en paciente tratados con aducanumab; siendo mayor en aquellos tratados con mayor dosis (10 mg/kg) respecto a la menor (6 mg/kg) (16). Exponiendo unos valores de ARIA-E del 35% y del 26%, respectivamente. Los ARIA-H en el grupo de la dosis alta se dividieron para el estudio en microhemorragias y siderosis localizada superficial (16). A su vez, se subdividieron en pacientes con ARIA-E y sin ARIA-E; demostrando una mayor incidencia en aquellos con ARIA-E en ambos subtipos: 20 % vs 9% en microhemorragias, y 13% vs 2% en siderosis localizada (16).

ENGAGE, a su vez, demostró una mayor incidencia de ARIA, sobre todo en aquellos que recibían la dosis alta (aducanumab 10mg/kg) a comparación de la dosis baja (6 mg/kg). Obteniendo un 36% y un 26% de ARIA-E, respectivamente (16). Los ARIA-H, de igual forma, se subdividieron demostrando una mayor incidencia en aquellos pacientes con ARIA-E en ambos subtipos: 19 % vs 6% en microhemorragias, y 16% vs 1% en siderosis superficial localizada (16). Demostrando así ambos estudios que el aducanumab, sobre todo, a dosis altas presenta mayor riesgo de sufrir eventos adversos que el placebo (16).

A su vez, ambos demostraron que el porcentaje de ARIA-E en el grupo que fue tratado con 10 mg/kg fue mayor en pacientes portadores de APOE4 comparado con aquellos no portadores (EMERGE obtuvo un 43% vs un 18%, respectivamente; y ENGAGE obtuvo un 42% vs un 23%, respectivamente) (16).

El estudio PRIME coincidió con los resultados expuestos en EMERGE y ENGAGE y evidenció una mayor incidencia de ARIA en pacientes tratados con aducanumab sobre el placebo. Se registró una incidencia de ARIA-E del 25% en pacientes tratados con aducanumab, siendo esta mayor en el grupo de pacientes tratados con la mayor dosis (10 mg/kg) (22). Sin embargo, describió la posible reducción de ARIA-E en portadores de APOE4 con la administración escalonada de aducanumab hasta 10 mg/kg a diferencia de la administración fija de 10 mg/kg, con una incidencia de 32% vs 55%, respectivamente (22). Además, registró una incidencia del 36% de microhemorragias cerebrales y un 8% de siderosis superficial localizada en pacientes tratados (22).

En el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab demostró una mayor incidencia de ARIA; se produjeron un 19.9% ARIA-H y un 24.9 % de ARIA-E en pacientes tratados con donanemab respecto a un 0% en tratados con placebo (17)(18). De ellos, un 2% de los ARIA-H (4/170) y un 6.1% de ARIA-E (13/213) fueron graves (17)(18). En TRAILBLAZER-ALZ, no se obtuvo diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo que recibió tratamiento con donanemab en cuanto a efectos adversos en general; sin embargo, sí se demostró una diferencia significativa mayor en la producción ARIA a favor de donanemab produciéndose, un 8.4% (11/131) de ARIA-H y 26.7% (35/131) de ARIA-E, de los cuales un 5.7% (2/35) de los ARIA-E fueron graves (18)(19).

Para terminar, los estudios para lecanemab demostraron una mayor incidencia de ARIA respecto al placebo. El estudio de *J Swanson et al.* objetivó una incidencia similar entre grupo placebo y grupos de tratamiento de efectos adversos (23). No obstante, sí confirmaron una mayor incidencia de ARIA- E con una incidencia de 0.8% en el grupo placebo y una incidencia de 5.2% en todos los grupos tratados con lecanemab. Siendo mayor en los grupos tratados con 10 mg/kg (9.9% en ambos grupos tratados con la dosis alta vs 2.1% en el resto de los grupos tratados con lecanemab) (23). En cuanto a las ARIA-H, la incidencia, a su vez, fue mayor en aquellos tratados 10.7% que en aquellos que recibieron placebo 5.3%. Ambas, ARIA-E y ARIA-H, se produjeron con mayor incidencia en pacientes portadores de APOE4 que en no portadores (7.4% vs 1.8% en ARIA-E, respectivamente; y 13.1% vs 4.6% en ARIA-H, respectivamente) (23).

El estudio de *Logovinsky et al.* no demostró una mayor incidencia de efectos secundarios (55.6%) en tratamiento con lecanemab respecto al placebo (66.7%) (20). Pero sí en relación con ARIA-H; donde se objetivó una incidencia de 5.6% en los grupos en tratamiento contra un 0% en el grupo placebo (20). En este estudio, no se registraron casos de ARIA-E a lo largo del estudio en ninguno de los dos grupos (20).

En la misma línea, el estudio Honig et al., no demostró una diferencia significativa entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento en la incidencia de los efectos adversos en general (21). Sin embargo, estableció una relación entre el tratamiento y la mayor incidencia de ARIA; tanto ARIA-E (1,7% placebo, 12.6% lecanemab en CORE y 13.6% en CORE + OLE) como ARIA-H (8.9% placebo, 16.9% lecanemab en CORE y 18.5% en CORE + OLE) (21). Siendo estas más frecuente en pacientes portadores de APOE4 que en no portadores (15.8% vs 5.4% en ARIA-E, respectivamente; y 19.4% vs 11.5% en ARIA-H, respectivamente) (21).

Discusión

En esta revisión sistemática se comparó de manera detallada la eficacia y seguridad de los tres principales anticuerpos monoclonales anti-amiloide aprobados para el tratamiento de demencia leve o deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer: aducanumab, donanemab y lecanemab. A través de la lectura crítica de ocho ensayos clínicos controlados aleatorizados, se observaron diferencias relevantes tanto en el efecto clínico como en el perfil de seguridad de cada uno de estos tratamientos.

Desde el punto de vista de la eficacia, donanemab fue el fármaco que demostró mayor consistencia en los resultados obtenidos en múltiples escalas validadas, como el CRD-SB, ADAS-Cog, MMSE, ADCS-iADL e iADRS. Los estudios TRAILBLAZER-ALZ y TRAILBLAZER-ALZ 2 registraron una ralentización estadísticamente significativa del deterioro cognitivo con respecto al placebo, tanto en término de función cognitiva como en actividades de la vida diaria. Lo que sugiere un posible efecto clínico más completo abarcando más esferas a comparación de los otros anticuerpos.

Por el contrario, aducanumab presentó unos resultados más variados y heterogéneos. Mientras que en el estudio EMERGE evidenció diferencias significativas a favor del tratamiento en todas las escalas analizadas, el estudio ENGAGE no logró replicar estos hallazgos, generando dudas sobre la reproducibilidad de sus beneficios clínicos. Esta discrepancia entre ensayos clínicos con diseños similares ha sido ampliamente debatida en la comunidad científica y ha desatado una controversia en torno a la aprobación y uso de este medicamento.

Lecanemab, por su parte, demostró una moderada eficacia estadísticamente significativa únicamente en algunos protocolos y bajo condiciones específicas, como en la administración quincenal a altas dosis (10 mg/kg). Aunque sus efectos fueron menos contundentes que los de donanemab, los datos sugieren un potencial beneficio clínico; sobre todo, cuando se considera su relativa mejor tolerabilidad.

En cuanto a la seguridad, todos los anticuerpos monoclonales compartieron un riesgo elevado de desarrollar anomalías en imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), especialmente los subtipos ARIA-E (edema) y ARIA-H (microhemorragias y siderosis superficial). Este hallazgo fue especialmente marcado en los pacientes tratados con aducanumab, donde se observó una mayor frecuencia de ARIA; sobre todo, en aquellos que recibieron dosis altas y en portadores del alelo APOE4.

Donanemab también presentó una incidencia significativa de ARIA, aunque algo menor que aducanumab. En algunos casos, estos efectos adversos fueron graves, lo que plantea importantes preocupaciones sobre la relación riesgo-beneficio del tratamiento. Por último, lecanemab mostró un perfil de seguridad ligeramente más favorable, con menor incidencia general de efectos adversos graves y valores relativamente más bajos de ARIA, aunque también asociados al estado APOE4. Esta relación entre el genotipo APOE4 y la incidencia de ARIA fue consistente en los estudios analizados, lo que refuerza la necesidad de estudiar el perfil genético del paciente antes de iniciar cualquier tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. En primer lugar, no todos los estudios incluidos utilizaron las mismas escalas para evaluar la eficacia en la respuesta del fármaco en funcionalidad y funciones cognitivas, lo cual dificulta una comparación directa entre los fármacos. Algunas investigaciones utilizaron escalas como el CDR-SB o ADAS-Cog; mientras que otras utilizaron MMSE, iADRS o ADCOMS, generando heterogeneidad en los resultados analizados.

Además, la duración del seguimiento varió entre los estudios, así como las dosis administradas y los esquemas de tratamiento, lo que puede influir en los resultados observados. Otra limitación relevante es la ausencia de estudios comparativos directos entre los tres anticuerpos monoclonales, lo que obliga a realizar comparaciones indirectas que pueden estar sujetas a sesgos. También se debe tener en cuenta que algunos ensayos excluyeron a pacientes con comorbilidades o con riesgos elevados de efectos adversos, lo que podría limitar su inferencia a la práctica clínica. Finalmente, el número de estudios disponibles para cada fármaco es limitado, especialmente para lecanemab, lo que reduce la consistencia de las conclusiones extraídas en relación con su eficacia y seguridad.

En adición, mencionar las diferentes dificultades encontradas a lo largo del estudio. En un principio, se iba a realizar un estudio observacional, transversal, descriptivo-analítico y retrospectivo; en el que se iba a estudiar la prevalencia de pacientes diagnosticados de Alzheimer valorados en consulta de una unidad especializada de un hospital privado de la Comunidad de Madrid desde septiembre de 2023 hasta septiembre de 2024 que cumplieran los criterios establecidos para recibir tratamiento con lecanemab. Debido a problemas con la informática y diferentes problemas logísticos, no se consiguieron los pacientes necesarios para realizar el estudio. Por ello, se decidió realizar esta revisión sistemática relacionado con el estudio anterior. No obstante, este estudio se queda pendiente para realizarse en un futuro, puesto que debido a la importancia de este nuevo medicamento y su potencial trascendencia clínica, parece relevante conocer el porcentaje de pacientes que se beneficiarían de este fármaco revolucionario en nuestro entorno.

Por último, categorizar a esta revisión sistemática dentro de uno de los 17 objetivos de desarrollo sostenible; concretamente, en salud y bienestar. Puesto que esta revisión sistemática aporta un análisis riguroso de los principales tratamientos modificadores de la enfermedad de Alzheimer disponibles actualmente, lo que permite optimizar la toma de decisiones clínicas en un contexto de creciente envejecimiento poblacional. Al identificar las diferencias en eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales, este trabajo contribuye a una mejor selección terapéutica, lo que puede traducirse en un mayor control del deterioro cognitivo, mayor calidad de vida para los pacientes y, a largo plazo, una posible reducción de la carga asistencial y socioeconómica asociada a la enfermedad.

Conclusiones

Los anticuerpos monoclonales aducanumab, donanemab y lecanemab han demostrado cierta eficacia en la ralentización del deterioro cognitivo en pacientes con demencia leve o deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer, aunque con resultados variables entre estudios. Entre ellos, donanemab destaca como el tratamiento con mayor consistencia en cuanto a la eficacia, mientras que lecanemab podría considerarse la opción con un perfil de seguridad más favorable. No obstante, todos los fármacos conllevan riesgos considerables, especialmente relacionado con ARIA y en particular, en pacientes portadores del alelo APOE4.

A la luz de los resultados, se requiere una cuidadosa selección del paciente antes de iniciar tratamiento con estos anticuerpos, considerando tanto los posibles beneficios en las funciones cognitivas y funcionalidad, así como, los riesgos asociados. Futuros estudios deberán centrarse en evaluar cómo evitar o prevenir el desarrollo de ARIA o al menos reducir su prevalencia, en pacientes portadores del alelo APOE4; así como, evaluar la eficacia de estos tratamientos en fases más avanzadas de la enfermedad con el objetivo de mejorar su accesibilidad y tolerabilidad.

Bibliografía

1. Kovacs GG. Concepts and classification of neurodegenerative diseases. En: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 1 de julio de 2024]. p. 301-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128023952000213>
2. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. En: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 26 de junio de 2024]. p. 231-55. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128047668000133>
3. Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C. Alzheimer disease. En: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 1 de julio de 2024]. p. 325-37. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128023952000237>
4. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. Eur J Pharmacol. noviembre de 2020;887:173554.
5. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. Cell. octubre de 2019;179(2):312-39.
6. Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. Clin Interv Aging. mayo de 2022;Volume 17:797-810.
7. Arndt JW, Qian F, Smith BA, Quan C, Kilambi KP, Bush MW, et al. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . Sci Rep. 23 de abril de 2018;8(1):6412.
8. Jayaprakash N, Elumalai K. Translational Medicine in Alzheimer's Disease: The Journey of Donanemab From Discovery to Clinical Application. Chronic Dis Transl Med. 16 de diciembre de 2024;cdt3.155.
9. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzheimers Dis [Internet]. 2023 [citado 26 de junio de 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2023.30>
10. Mahase E. Alzheimer's disease: Lecanemab gets full FDA approval and black box safety warning. BMJ. 7 de julio de 2023;p1580.
11. Bianchetti A, De Leo D. The EMA Approves Lecanemab for the Treatment of Alzheimer's Disease: The Lights and Shadows of This Decision. GeroPsych. marzo de 2025;38(1):1-2.
12. Yadollahikhales G, Rojas JC. Anti-Amyloid Immunotherapies for Alzheimer's Disease: A 2023 Clinical Update. Neurotherapeutics. julio de 2023;20(4):914-31.

13. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan ME, Sugg E, Tang M, et al. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med*. 2 de febrero de 2023;388(5):478-9.
14. Doran SJ, Sawyer RP. Risk factors in developing amyloid related imaging abnormalities (ARIA) and clinical implications. *Front Neurosci*. 19 de enero de 2024;18:1326784.
15. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. febrero de 2024;94:102203.
16. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. abril de 2022;9(2):197-210.
17. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 de agosto de 2023;330(6):512.
18. Khartabil N, Awaness A. Targeting Amyloid Pathology in Early Alzheimer's: The Promise of Donanemab-Azbt. *Pharmacy*. 8 de febrero de 2025;13(1):23.
19. Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 de diciembre de 2022;79(12):1250.
20. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther*. diciembre de 2016;8(1):14.
21. Honig LS, Sabbagh MN, Van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 10 de mayo de 2024;16(1):105.
22. Chen T, O'Gorman J, Castrillo-Viguera C, Rajagovindan R, Curiale GG, Tian Y, et al. Results from the long-term extension of PRIME: A randomized Phase 1b trial of aducanumab. *Alzheimers Dement*. mayo de 2024;20(5):3406-15.
23. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 17 de abril de 2021;13(1):80.
24. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. noviembre de 1993;43(11):2412.

25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". J Psychiatr Res. noviembre de 1975;12(3):189-98.
26. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1 de noviembre de 1984;141(11):1356-64.
27. Wessels AM, Siemers ER, Yu P, Andersen SW, Holdridge KC, Sims JR, et al. A COMBINED MEASURE OF COGNITION AND FUNCTION FOR CLINICAL TRIALS: THE INTEGRATED ALZHEIMER'S DISEASE RATING SCALE (IADRS). J Prev Alzheimers Dis. 2015;1-15.
28. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11 Suppl 2:S33-39.
29. Wang J, Logovinsky V, Hendrix SB, Stanworth SH, Perdomo C, Xu L, et al. ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. septiembre de 2016;87(9):993-9.

Anexos

1. ANEXO I (Tabla de variables)

Cómo se recoge en los artículos	Aclaraciones
Seguridad	
Porcentaje de efectos adversos	
Porcentaje de ARIA (ARIA-E y ARIA-H)	
Eficacia	
Escala CDR-SB	Ver Anexo 2
Escala MMSE	Ver Anexo 3
Escala ADAS-Cog	Ver Anexo 4
Escala ADRS	Ver Anexo 5
Escala ADCS-iADL	Ver Anexo 6
Escala ADCOMS	Ver Anexo 7
Escala ADL-MCI	Ver Anexo 6

2. ANEXO II (Escala CDR-SB) (24)

Valoración Clínica de Demencia (CDR)	0	0.5	1	2	3
--------------------------------------	---	-----	---	---	---

	Deterioro				
	Ninguno 0	Dudoso 0.5	Leve 1	Moderado 2	Grave 3
Memoria	Sin pérdida de memoria o leves olvidos inconstantes	Olvidos leves constantes; recolección parcial de eventos; olvidos "benignos"	Pérdida moderada de memoria; más marcada para eventos recientes; el defecto interfiere con las actividades diarias	Pérdida grave de memoria; sólo retiene materias con mucho aprendizaje; materias nuevas se pierden con rapidez	Pérdida grave de memoria; sólo retiene fragmentos
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado pero con leve dificultad para las relaciones temporales	Dificultad moderada con las relaciones temporales; orientado en el lugar del examen; puede tener algo de desorientación geográfica en otro lugar	Dificultad grave con las relaciones temporales; habitualmente desorientado en el tiempo; a menudo en el lugar	Orientado sólo en persona
Razonamiento y solución de problemas	Resuelve los problemas diarios y se encarga bien de los negocios y finanzas; razonamiento bueno con relación al comportamiento previo	Leve dificultad para resolver problemas, similitudes y diferencias	Dificultad moderada para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; razonamiento social habitual mantenido	Grandes dificultades para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; juicio social habitual limitado	Incapaz de razonar o resolver problemas
Actividades fuera de casa	Función independiente a su nivel habitual en el trabajo, compras, voluntariado y agrupaciones sociales	Leve dificultad en estas actividades	Incapaz de ser independiente en estas actividades, aunque aún puede participar en alguna; parece normal a primera vista	Incapaz de ser independiente fuera de casa Parece estar lo suficientemente bien como para realizar funciones fuera de casa	Parece demasiado enfermo/a como para realizar funciones fuera de su casa
Actividades domésticas y aficiones	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales bien conservados	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales algo limitados	Dificultad leve pero clara de su actividad doméstica; abandono de las tareas más difíciles; abandono de las aficiones e intereses más complicados	Sólo realiza tareas simples; intereses muy restringidos y mal mantenidos	Sin función significativa en casa
Cuidado personal	Completamente capaz de cuidarse por sí mismo/a		Necesita recordatorios	Requiere ayuda para vestirse, asearse y encargarse de sus efectos personales	Requiere mucha ayuda para su cuidado personal; incontinencia frecuente

Puntúe sólo cuando disminuya del nivel previo habitual debido a pérdida cognitiva, no a limitaciones debidas a otros factores.

4. ANEXO IV (Escala ADAS-Cog)(26)

Test ADAS-COG

Escala para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer

Nombre: Edad: Años escolaridad:

Fecha: Núm. Historia: Evaluador:

Normas generales

Se inicia el test con una entrevista de unos 5-10 minutos de duración con el objetivo de evaluar diversos aspectos del lenguaje tanto receptivo como expresivo. A continuación se procede a administrar la prueba de recuerdo de palabras. Las conductas no cognitivas se evalúan a partir de la información del paciente o de un informador fiable (si el paciente tiene un cierto déficit de memoria) o de lo que se observa durante la prueba. La gradación de la escala de puntuación de 0-5 refleja el grado de gravedad de la disfunción. Una puntuación de 0 significa que no hay afectación en aquella tarea o bien que no está presente cierta conducta. Una puntuación de 5 se reserva para el grado más grave de afectación o una falta frecuencia de ocurrencia de una conducta determinada. Una puntuación de 1 significa una muy leve presencia de una conducta o corresponde a una ejecución particular en una tarea. Puntuaciones de 2, 3 y 4 corresponden a los grados de leve, moderado y moderadamente grave.

Conducta cognitiva

1. Recuerdo de palabras

Se presentan 10 palabras escritas en tarjetas independientes, cada 2 segundos, que el paciente tiene que leer en voz alta. Inmediatamente el paciente tiene que decir las que recuerda. Se repiten 3 intentos en total de lectura y de recuento. Las puntuaciones equivalen al número medio de palabras no recordadas en los 3 intentos, sumadas y divididas por los 3 intentos (responder por exceso).

Primer intento

Palo
Carta
Mantequilla
Reina
Brazo
Playa
Hierba
Cabina
Billete
Motor

Segundo intento

Playa
Carta
Brazo
Cabina
Palo
Billete
Motor
Hierba
Mantequilla
Reina

Tercer intento

Billete
Palo
Cabina
Brazo
Carta
Playa
Reina
Mantequilla
Hierba
Motor

Puntuación: $\frac{\text{Palabras no recordadas}}{\text{no}} = \text{Primer intento} + \text{Segundo} + \text{Tercero} / 3$

PUNTUACION TOTAL

2. Ordenes

Se evalúa la capacidad del paciente para realizar órdenes de uno a cinco pasos. Cada elemento subrayado representa un paso simple. Cada orden se puede repetir, en toda su extensión, una vez si es necesario. Cada orden se evalúa globalmente. Las puntuaciones corresponden a la orden de nivel más complejo que el paciente haya hecho correctamente.

- 1. Cierre el puño.
- 2. Señale al techo y luego al suelo.
- 3. Ponga el lápiz sobre la tarjeta y después vuélvalo a dejar donde estaba antes.
- 4. Ponga el reloj al otro lado del lápiz y dele la vuelta a la tarjeta.
- 5. Dese dos golpes a cada hombro con dos dedos, manteniendo los ojos cerrados.

Puntuación:

- 0= Cinco pasos correctos.
- 1= Cuatro pasos correctos.
- 2= Tres pasos correctos.
- 3= Dos pasos correctos.
- 4= Un paso correcto.
- 5= No puede hacer ni un paso correctamente.

PUNTUACION TOTAL

3. Denominación de objetos y dedos

El paciente tiene que denominar los dedos de su mano dominante. Posteriormente tiene que denominar 12 objetos reales que el paciente no puede manipular presentados en orden aleatorio y que tienen diferente valor de frecuencia (alto, medio y bajo).

SI	NO		SI	NO	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pulgar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Armónica
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Índice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tijeras
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Silbato
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Peine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Meñique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Billetero
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Embudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lápiz
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Careta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Estetoscopio/fonendoscopio
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sonajero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Puntuación:

- 0= Todo correcto, un dedo incorrecto y/o un objeto incorrecto.
- 1= Dos-tres dedos y/o 2 objetos incorrectos.
- 3= Tres o más dedos incorrectos y/o 6-7 objetos incorrectos.
- 4= Tres o más dedos incorrectos y/u 8-9 objetos incorrectos.
- 5= Todo incorrecto.

PUNTUACION TOTAL

4. Praxis constructiva

Se pide al paciente que haga la copia en una hoja de papel de 4 figuras geométricas que se le enseñarán. Se dice al paciente: "¿Ve esta figura? Pues haga una que se le parezca en esta hoja." Se permiten dos intentos.

SI NO

- 1. Círculo. Figura curva cerrada.
- 2. Dos rectángulos superpuestos. Las formas tienen que tener 4 lados y estar superpuestas de manera similar a la del modelo. Los cambios de tamaño no se evalúan.
- 3. Rombo (diamante). La figura tiene que tener 4 lados que tienen que estar orientados de forma oblicua y el tamaño de cada lado tiene que ser parecido. Se miden cuatro datos.
- 4. Cubo. La forma tiene que ser tridimensional con la cara frontal con la orientación correcta, las líneas interiores tienen que estar correctamente colocadas en los ángulos. Si los lados opuestos de las caras no son paralelos en más de 20°, se considera que el dibujo es incorrecto.

Puntuación:

- 0= Cuatro dibujos correctos.
- 1= Un dibujo incorrecto.
- 2= Dos dibujos incorrectos.
- 3= Tres dibujos incorrectos.
- 4= *Closing in* (dibuja sobre o alrededor del modelo o utiliza partes del modelo); 4 dibujos incorrectos.
- 5= Hace garabatos, palabras en lugar de figuras o partes de figuras. No hace ningún dibujo.

PUNTUACION TOTAL

5. Praxis ideatoria

Se le da al paciente una hoja de papel y un sobre. Se pide al paciente que utilice el sobre y el papel como si se enviara una carta a sí mismo. Tiene que poner el papel doblado dentro del sobre, cerrarlo, escribir su dirección (nombre, calle, ciudad/población y provincia) y poner el sello. Si el paciente olvida alguna parte se le repiten las instrucciones.

SI NO

- 1. Doblar el papel.
- 2. Poner el papel dentro del sobre.
- 3. Cerrar el sobre.
- 4. Escribir la dirección en el sobre.
- 5. Poner el sello en el sobre.

Puntuación:

- 0= Realiza correctamente todas las instrucciones.
- 1= Dificultad y fallo en un componente.
- 2= Dificultad y/o fallos en dos componentes.
- 3= Dificultad y/o fallos en tres componentes.
- 4= Dificultad y/o fallos en cuatro componentes.
- 5= Dificultad y/o fallos en los cinco componentes.

PUNTUACION TOTAL

6. Orientación

Preguntar al paciente sobre los aspectos siguientes y dar un punto por cada respuesta incorrecta (máximo 8). Se admite la equivocación en un día para la fecha, una hora para la hora, nombre parcial para el lugar, error en una semana para la estación del año siguiente y de dos-tres semanas para la estación del año pasada.

SI NO

- 1. Nombre completo.
- 2. Mes del año.
- 3. Día del mes (fecha).
- 4. Año.

SI NO

- 5. Día de la semana.
- 6. Estación del año.
- 7. Lugar donde estamos.
- 8. Hora del día aproximada.

PUNTUACION TOTAL

Puntuación: un punto por cada respuesta incorrecta

7. Reconocimiento de palabras

El paciente tiene que leer en voz alta 12 palabras que se le presentan por escrito una detrás de otra. Después se mezclan con 12 palabras nuevas (distractoras). Se presentan las 24 palabras al paciente que tienen que responder SI o NO ha visto antes la palabra. Se aceptan como buenas respuestas las autocorrecciones espontáneas.

Es importante que la respuesta del paciente sea SI o NO. Contar el número de respuestas incorrectas (palabras en negrita) en los tres intentos y hacer el promedio.

PRIMER INTENTO

SI NO OMISION

- Silencio**
- Codo
- Hija**
- Polvo
- Canal
- Frente**
- Tigre**
- Crepúsculo**
- Dragón
- Habitación
- Hermana
- Pobre**

SI NO OMISION

- Eco**
- Sobrino
- Obligación
- Villa**
- Esquina**
- Oliva
- Música
- Valor**
- Medida**
- Cinta
- Objeto**
- Cuello

SEGUNDO INTENTO

SI NO OMISION

- Burbuja
- Esquina**
- Joya
- Ducha
- Villa**
- Frente**
- Silencio**
- Tigre**
- Encuentro
- Medida**
- Motor
- Cebolla

SI NO OMISION

- Pobre**
- Aviso
- Eco**
- Valor**
- Hija**
- Objeto**
- Organo
- Licor
- Fregadero
- Chaqueta
- Crepúsculo**
- Alcalde

TERCER INTENTO

SI NO OMISION

- Mono
- Silencio**
- Isla
- Estación
- Crepúsculo**
- Aguja
- Eco**
- Ganado
- Esquina**
- Reino
- Tigre**
- Objeto**

SI NO OMISION

- Pobre**
- Fuente
- Villa**
- Gente
- Cazador
- Frente**
- Jarrón
- Medida**
- Hija**
- Valor**
- Ostra
- Lirio

PUNTUACION TOTAL

Puntuación:

Palabras no recordadas= primer intento + Segundo intento + Tercer intento/3

8. Recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria

Se evalúa la capacidad del paciente para recordar las consignas de la prueba de reconocimiento. En cada intento de reconocimiento se le pregunta al paciente sobre las dos primeras palabras, "¿Ha visto antes esta palabra o es una palabra nueva?" A partir de la tercera palabra, se le pregunta al paciente, "¿Y ésta?" Si el paciente contesta adecuadamente "SI" o "NO", se considera que el recuerdo de las instrucciones es preciso. Si el paciente falla al responder, significa que ha olvidado las instrucciones. Entonces se tienen que repetir las instrucciones. El procedimiento utilizado para la tercera palabra se repite para las palabras 4-24. Se puntúa cada vez que el paciente no recuerda la instrucción.

SI NO OMISION

- Silencio
- Codo
- Hija
- Polvo
- Canal
- Frente
- Tigre
- Crepúsculo
- Dragón

SI NO OMISION

- Eco
- Sobrino
- Obligación
- Villa
- Esquina
- Oliva
- Música
- Valor
- Medida

- Habitación
- Hermana
- Pobre

- Cinta
- Objeto
- Cuello

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, se olvida una vez.
- 2= Leve, se le tiene que recordar dos veces.
- 3= Moderado, se le tiene que recordar 3 ó 4 veces.
- 4= Moderadamente grave, se le tiene que recordar 5 ó 6 veces.
- 5= Grave, se le tiene que recordar 7 o más veces.

PUNTUACION TOTAL

9. Capacidad en el lenguaje hablado

Se evalúa globalmente la calidad del habla, claridad expresiva, es decir la dificultad en hacerse comprender. No se evalúa la cantidad.

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, una ocasión de falta de comprensión.
- 2= Leve.
- 3= Moderada, dificultad en un 25-50 por 100 de las ocasiones.
- 4= Moderadamente grave, el paciente tiene dificultad un 50 por 100 del tiempo.
- 5= Grave, expresiones de 1 ó 2 palabras, fluente pero vacío, mutismo.

PUNTUACION TOTAL

10. Comprensión del lenguaje hablado

Este ítem evalúa la capacidad del paciente para comprender el lenguaje. No se incluyen las respuestas a órdenes.

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, una ocasión de falta de comprensión.
- 2= Leve.
- 3= Moderado.
- 4= Moderadamente grave, requiere varias repeticiones y reexplicaciones.
- 5= Grave, el paciente raramente responde adecuadamente a las preguntas sin ser debido a la pobreza del discurso.

PUNTUACION TOTAL

11. Dificultad en encontrar las palabras adecuadas

El paciente tiene dificultad en encontrar las palabras adecuadas durante el discurso teniendo en cuenta que este problema lo puede compensar con la utilización de circuloquios, frases explicativas o sinónimos. No incluir la prueba de denominación de dedos u objetos en esta puntuación.

Puntuación:

- 0= Ninguna dificultad.
- 1= Muy leve, dificultad en una o dos ocasiones sin significación clínica.
- 2= Leve, circunloquios evidentes o sustitución por sinónimos.
- 3= Moderado, de vez en cuando ocasional falta de palabras sin compensación.
- 4= Moderadamente grave, frecuentes faltas de palabras sin compensación.
- 5= Grave, pérdida casi total de palabras de contenido, discurso vacío, producciones de una o dos palabras.

PUNTUACION TOTAL

PUNTUACION TOTAL ADAS COGNITIVO=

5. ANEXO V (Escala ADRS) (27)

Es una escala que se calcula con una fórmula, haciendo uso de otras dos escalas. La puntuación va desde 0- 146 calificando como peor deterioro cognitivo a mayor puntuación. La fórmula es:

$$\text{iADRS score} = [-1(\text{ADAS} - \text{Cog14}) + 90] + \text{iADL}$$

6. ANEXO VI (Escala ADCS-iADL y escala ADL-MCI) (28)

ADCS – Activities of Daily Living Inventory

Page 1 of 8

Information obtained through: Informant visit
 Telephone call

Instructions: For each question, use the subject's name where {s} appears. Before beginning, read the questionnaire guidelines to the informant.

1. Regarding eating:

Which best describes {S} usual performance during the past 4 weeks?

- 3 ate without physical help, and used a knife
- 2 used a fork or spoon, but not a knife, to eat
- 1 used fingers to eat
- 0 {S} usually or always was fed by someone else

2. Regarding walking (or getting around in a wheelchair), in the past 4 weeks, which best describes his/her **optimal** performance:

- 3 mobile outside of home without physical help
- 2 mobile across a room without physical help
- 1 transferred from bed to chair without help
- 0 required physical help to walk or transfer

3. Regarding bowel and bladder function at the toilet, which best describes his/her **usual** performance in the past 4 weeks:

- 3 did everything necessary without supervision or help
- 2 needed supervision, but no physical help
- 1 needed physical help, and was usually continent
- 0 needed physical help, and was usually incontinent

4. Regarding **bathing**, in the past 4 weeks, which best describes his/her **usual** performance:
- 3 bathed without reminding or physical help
- 2 no physical help, but needed supervision/reminders to bathe completely
- 1 needed minor physical help (e.g., with washing hair) to bathe completely
- 0 needed to be bathed completely

5. Regarding **grooming**, in the past 4 weeks, which best describes his/her **optimal** performance:
- 3 cleaned and cut fingernails without physical help
- 2 brushed or combed hair without physical help
- 1 kept face and hands clean without physical help
- 0 needed help for grooming of hair, face, hands, and fingernails

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0

6. Regarding **dressing, in the past 4 weeks:**

A) Did {S} select his/her first set of clothes for the day?

If yes, which best describes his/her usual performance:

- 3 without supervision or help
- 2 with supervision
- 1 with physical help

B) Regarding physically getting dressed, which best describes his/her usual performance in the past 4 weeks:

- 4 dressed completely without supervision or physical help
- 3 dressed completely with supervision, but without help
- 2 needed physical help only for buttons, clasps, or shoelaces
- 1 dressed without help if clothes needed no fastening or buttoning
- 0 always needed help, regardless of the type of clothing

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0

7. In the past 4 weeks, did {S} use a telephone?

If yes, which best describes his/her **highest** level of performance:

- 5 made calls after looking up numbers in white or yellow pages, or by dialing directory assistance
- 4 made calls only to well-known numbers, without referring to a directory or list
- 3 made calls only to well-known numbers, by using a directory or list
- 2 answered the phone; did not make calls
- 1 did not answer the phone, but spoke when put on the line

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0
↓		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	0	0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	0	0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	0	0

8. In the past 4 weeks, did {S} watch television?

If yes, ask all questions:

Did (S):

- usually select or ask for different programs or his/her favorite show?
- usually talk about the content of a program while watching it?
- talk about the content of a program within a day (24 hours) after watching it?

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0
↓		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		

9. In the past 4 weeks, did {S} ever appear to pay attention to conversation or small talk for at least 5 minutes?

Note: {S} did not need to initiate the conversation.

If yes, which best describes his/her usual degree of participation:

- usually said things that were related to the topic
- usually said things that were not related to the topic
- rarely or never spoke

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0
↓		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		

10. Did {S} clear the dishes from the table after a meal or snack?

If yes, which best describes how he/she usually performed:

- without supervision or help
- with supervision
- with physical help

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0
↓		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		

11. In the past 4 weeks, did {S} usually manage to find his/her personal belongings at home?

If yes, which best describes how he/she usually performed:

- without supervision or help
- with supervision
- with physical help

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0
↓		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		

12. In the past 4 weeks, did {S} obtain a hot or cold beverage for him/herself?

(A cold beverage includes a glass of water.)

If yes, which describes his/her highest level of performance

- made a hot beverage, usually without physical help
- made a hot beverage, usually if someone else heated the water
- obtained a cold beverage, usually without physical help

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0
↓		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4		

13. In the past 4 weeks, did {S} make him/herself a meal or snack at home?

If yes, which best describes his/her highest level of food preparation:

- cooked or microwaved food, with little or no help
- cooked or microwaved food, with extensive help
- mixed or combined food items for a meal or snack, without cooking or microwaving (e.g., made a sandwich)
- obtained food on his/her own, without mixing or cooking it

<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Yes</td> <td style="text-align: center;">No</td> <td style="text-align: center;">Don't Know</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	Yes	No	Don't Know	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		0	0	<p>14. In the past 4 weeks, did {S} <u>dispose of garbage or litter</u> in an appropriate place or container at home?</p> <p>If yes, which best describes how he/she usually performed:</p> <p>3 <input type="checkbox"/> without supervision or help</p> <p>2 <input type="checkbox"/> with supervision</p> <p>1 <input type="checkbox"/> with physical help</p>
Yes	No	Don't Know								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	0	0								

<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Yes</td> <td style="text-align: center;">No</td> <td style="text-align: center;">Don't Know</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	Yes	No	Don't Know	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		0	0	<p>15. In the past 4 weeks, did {S} <u>get around (or travel) outside of his/her home</u>?</p> <p>If yes, which best describes his/her optimal performance:</p> <p>4 <input type="checkbox"/> alone, went at least 1 mile away from home</p> <p>3 <input type="checkbox"/> alone, but remained within 1 mile of home</p> <p>2 <input type="checkbox"/> only when accompanied and supervised, regardless of the trip</p> <p>1 <input type="checkbox"/> only with physical help, regardless of the trip</p>
Yes	No	Don't Know								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	0	0								

<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Yes</td> <td style="text-align: center;">No</td> <td style="text-align: center;">Don't Know</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	Yes	No	Don't Know	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		0	0	<p>16. In the past 4 weeks, did {S} ever <u>go shopping</u> ?</p> <p>If yes, ask A and B:</p> <p>A) Which one best describes how {S} usually selects items:</p> <p>3 <input type="checkbox"/> without supervision or physical help?</p> <p>2 <input type="checkbox"/> with some supervision or physical help?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> not at all, or selected mainly random or inappropriate items?</p> <p>B) Did {S} usually <u>pay</u> for items without supervision or physical help?</p>
Yes	No	Don't Know								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	0	0								
<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	0	0				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
1	0	0								

<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Yes</td> <td style="text-align: center;">No</td> <td style="text-align: center;">Don't Know</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	Yes	No	Don't Know	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		0	0	<p>17. In the past 4 weeks, did {S} <u>keep appointments</u> or meetings with other people, such as relatives, a doctor, the hairdresser, etc.?</p> <p>If yes, which best describes his/her awareness of the meeting ahead of time:</p> <p>3 <input type="checkbox"/> usually remembered, may have needed written reminders e.g. notes, a diary, or calendar</p> <p>2 <input type="checkbox"/> only remembered the appointment after verbal reminders on the day</p> <p>1 <input type="checkbox"/> usually did not remember, in spite of verbal reminders on the day</p>
Yes	No	Don't Know								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	0	0								

Note: 1. Do not ask Q18 if the {S} is institutionalized; check here

2. Being taken to day care or having a sitter at home does not constitute being left alone.

<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Yes</td> <td style="text-align: center;">No</td> <td style="text-align: center;">Don't Know</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	Yes	No	Don't Know	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		0	0	<p>18. In the past 4 weeks, was {S} ever <u>left on his/her own</u> ?</p> <p>If yes, ask all questions:</p> <p>Was {S} left:</p> <p>a) away from home, for 15 minutes or longer, during the day?</p> <p>b) at home, for an hour or longer, during the day?</p> <p>c) at home, for less than 1 hour, during the day?</p>
Yes	No	Don't Know								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	0	0								
<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	0	0				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
1	0	0								
<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	0	0				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
1	0	0								
<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	0	0				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
1	0	0								

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0

↓

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	0	0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	0	0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	0	0

19. In the past 4 weeks, did {S} talk about current events? (This means events or incidents that occurred during the past month.)

If yes, ask all questions:

Did {S} talk about events that...:

- a) he/she heard or read about or saw on TV but did not take part in?
- b) he/she took part in outside home involving family, friends, or neighbors?
- c) events that occurred at home that he/she took part in or watched?

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0

↓

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	0	0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	0	0

20. In the past 4 weeks, did {S} read a magazine, newspaper or book for more than 5 minutes at a time?

If yes, ask all questions:

Did {S} usually:

- a) talk about details of what he/she read while or shortly (< than 1 hour) after reading?
- b) talk about what he/she read 1 hour or longer after reading?

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0

↓

21. In the past 4 weeks, did {S} ever write things down?

Note: If {S} wrote things only after encouragement or with help, the response should still be 'yes.'

If yes, which best describes the most complicated things that he/she wrote:

- 3 letters or long notes that other people understood
- 2 short notes or messages that other people understood
- 1 his/her signature or name

Yes	No	Don't Know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0

↓

22. In the past 4 weeks, did {S} perform a pastime, hobby or game?

If yes, which pastimes did he/she perform:

Ask about all of the following, check all that apply:

- card or board games (including bridge, chess, checkers)
- bingo
- musical instrument
- reading
- tennis
- other _____
- crosswords
- knitting
- gardening
- workshop
- art
- sewing
- golf
- fishing

Note: Walking does NOT count as a hobby/pastime for this scale.

If {S} performs hobbies/pastimes only at day care, check here.

If yes, how did {S} usually perform his/her most common pastimes:

- 3 without supervision or help
- 2 with supervision
- 1 with help

Yes	No	Don't Know	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	0	0	

23. In the past 4 weeks, did {S} use a household appliance to do chores?

Ask about all of the following, and check those that were used:

- | | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> washer | <input type="checkbox"/> dryer | <input type="checkbox"/> vacuum |
| <input type="checkbox"/> dishwasher | <input type="checkbox"/> toaster | <input type="checkbox"/> toaster oven |
| <input type="checkbox"/> range | <input type="checkbox"/> microwave | <input type="checkbox"/> food processor |
| <input type="checkbox"/> other _____ | | |

If yes, for the most commonly used appliances, which best describes how {S} usually used them:

- | | | |
|---|--------------------------|---|
| 4 | <input type="checkbox"/> | without help, operating more than on-off controls if needed |
| 3 | <input type="checkbox"/> | without help, but operated only on/off controls |
| 2 | <input type="checkbox"/> | with supervision, but no physical help |
| 1 | <input type="checkbox"/> | with physical help |

Total Score (0-78)

Number of "Don't Know" Responses

7. ANEXO VII (Escala ADCOMS) (29)

Consiste en un total de 12 ítems, seleccionados de tres escalas diferentes: ADAS-Cog, MMSE y CDR-SB. La combinación de ítems y sus pesos se determina mediante análisis estadístico (PLS regression). El score se calcula como una suma ponderada de los siguientes ítems:

Scale	Item name	PLS coefficients
ADAS-cog	Delayed word recall	0.008
	Orientation	0.017
	Word recognition	0.004
	Word finding difficulty	0.016
MMSE	Orientation time	0.042
	Drawing	0.038
CDR-SB	Personal care	0.054
	Community affairs	0.109
	Home and hobbies	0.089
	Judgement and problem solving	0.069
	Memory	0.059
	Orientation	0.078