



NeuroEPO plus (NeuralCIM®) en el síndrome clínico Alzheimer leve-moderado: ensayo clínico aleatorizado ATHENEA

Leslie Pérez Ruiz ^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-8492-3774>
Teresita Rodríguez Obaya ¹ <http://0000-0002-2918-4267>
Saily Sosa Pérez ² <http://0000-0002-8221-332X>
Nelky Urrutia Amable ² <http://0000-0002-9513-9552>
Evelio González Dalmau ³ <http://0000-0003-4569-2103>
Ana Fernández Nin ³ <http://0000-0003-1226-7776>
Yamile Peña Quián ⁴ <http://0000-0002-6598-6099>
Carmen Valenzuela Silva ¹ <http://0000-0002-1082-2089>
Giosmany Bringas Sánchez ⁵ <http://0000-0002-4322-5248>
Ana I. Peñalver Guía ⁵ <http://0000-0001-7202-7403>
Zenaida M. Hernández Díaz ⁶ <http://0000-0001-6880-4433>
Juan F. Batista Cuéllar ⁴ <http://0000-0001-9420-4255>
Kalet León Monzón ¹ <http://0000-0002-3709-7091>
Tania Crombet Ramos ¹ <http://0000-0002-2550-7292>

¹ Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba

² Hospital Iván Portuondo. Artemisa. Cuba

³ Centro Nacional de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba

⁴ Centro de Investigaciones Clínicas. La Habana, Cuba

⁵ Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba

⁶ Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: leslie@cim.sld.cu

RESUMEN

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Introducción: Existen pocos tratamientos eficaces para la enfermedad de Alzheimer. Cuba tiene difícil acceso a los mismos. NeuroEPO plus es un excelente candidato para el tratamiento de esta enfermedad. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de neuroEPO plus. **Métodos:** Ensayo fase 2-3, doble ciego, aleatorizado, adaptativo y controlado con placebo en personas de 50 años de edad o más, con síndrome clínico Alzheimer leve-moderado. Los participantes fueron asignados al azar 1:1:1 a recibir neuroEPO plus 0,5 mg o 1,0 mg o placebo, vía intranasal 3 veces por semana durante 48 semanas. La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación de la subescala cognitiva de 11 ítems de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer a la semana 48 con respecto al valor inicial (puntuación alta indica empeoramiento). **Resultados:** Se incluyeron 174 participantes, 170 fueron tratados (57 en neuroEPO plus 0,5 mg, 56 en neuroEPO plus 1,0 mg y 57 en el grupo placebo). Edad media 74 años; 121 (71,2 %) mujeres y el 85 % completaron el ensayo. El cambio en la mediana en la puntuación ADAS-Cog11 a las 48 semanas fue -3,0 (IC 95 % -4,3 a -1,7) en el grupo de neuroEPO plus 0,5 mg, -4,0 (IC 95 % -5,9 a -2,1) en el grupo neuroEPO plus 1,0 mg y 4,0 (IC 95 % 1,9 a 6,1) en el grupo placebo. La diferencia neuroEPO plus 0,5 mg versus pla-

cebo fue 7,0 puntos (IC 95 % 4,5-9,5) $p = 0,000$. La diferencia entre neuroEPO plus 1,0 mg versus placebo fue de 8,0 puntos (IC 95 % 5,2-10,8) $p = 0,000$. **Conclusiones:** NeuroEPO plus mejoró significativamente la evaluación cognitiva a las 48 semanas, con un muy buen perfil de seguridad en los pacientes con síndrome clínico Alzheimer.

Palabras clave: ensayo controlado aleatorizado; neuroEPO; enfermedad de Alzheimer; neuroprotector

NeuroEPO plus (NeuralCIM®) in mild-to-moderate Alzheimer's clinical syndrome: the ATHENEA randomized clinical trial

ABSTRACT

Introduction: There are limited efficacious treatments for Alzheimer disease. Cuba has difficult access to these treatments. NeuroEPO plus is an excellent candidate for the treatment of this disease. **Objective:** To assess the efficacy and safety of neuroEPO plus. **Methods:** This was a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2-3 trial involving persons 50 years of age or older with mild-to-moderate Alzheimer clinical syndrome. Participants were randomized 1:1:1 ratio to receive neuroEPO plus 0.5 mg or 1.0 mg or placebo intranasally 3 times a week for 48 weeks. The primary efficacy variable was the change on the 11-item cognitive subscale of the Alzheimer Assessment Scale score from baseline to 48 weeks (higher scores indicate greater impairment). **Results:** A total of 174 participants were enrolled and 170 were treated (57 in neuroEPO plus 0.5 mg, 56 in neuroEPO plus 1.0 mg and 57 in placebo group). Mean age, 74.0 years; 121 (71.2%) women and 85% completed the trial. The median change in 11-item cognitive subscale of the Alzheimer Assessment Scale score at 48 weeks was -3.0 (95% Confidence Interval -4.3 to -1.7) in the 0.5 mg neuroEPO plus group, -4.0 (95% Confidence Interval -5.9 to -2.1) in the 1.0 mg neuroEPO plus group and 4.0 (95% Confidence Interval 1.9 to 6.1) in the placebo group. The difference neuroEPO plus 0.5 mg vs. placebo was equivalent to 7.0 points (95% Confidence Interval 4.5-9.5) $p = 0.000$. The difference between the neuroEPO plus 1.0 mg vs. placebo was 8.0 points (95% Confidence Interval 5.2-10.8) $p = 0.000$. **Conclusions:** NeuroEPO plus significantly improved cognitive evaluation at 48 weeks, with a very good safety profile in patients with clinical Alzheimer's syndrome.

Keywords: randomized controlled trial; neuroEPO; Alzheimer's disease; neuroprotective

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y la forma más común de demencia. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado 6 medicamentos para el tratamiento del Alzheimer: rivastigmina, galantamina, donepezilo, memantina, memantina más donepezilo y lecanemab. ^(1,2,3,4) El aducanumab recibió por parte de la FDA el registro condicional. Para obtener el definitivo deben complementar la información obtenida con nuevos estudios clínicos. ^(5,6) Estos tratamientos producen eventos adversos que muchas veces conducen a la interrupción del tratamiento, además de ser costosos. ^(4,6,7,8) El acceso a los mismos para los pacientes cubanos es casi nulo.

La eritropoyetina (EPO) es un factor de crecimiento producido principalmente en el riñón y con una conocida actividad sobre la eritropoyesis. El receptor de EPO (EPOR) se expresa diferencialmente en neuronas, astrocitos y células endoteliales en diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC). ⁽⁹⁾ La unión de la EPO a su receptor en la superficie celular conduce a una disminución de la apoptosis, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Estas propiedades resaltan su potencial como terapéutico para la EA. Cuando se administra por vía intravenosa, puede provocar hipertensión, trombosis y accidente cerebrovascular. ⁽¹⁰⁾ Para tener actividad en el cerebro, la EPO debe administrarse por vía intravenosa en niveles altos, lo que puede provocar edema y hemorragia cerebral. ⁽¹¹⁾

NeuroEPO plus (NeuralCIM®, Centro de Inmunología Molecular, Habana, Cuba), es una sialoglicoproteína recombinante con bajo contenido de ácido siálico.

La reducción del ácido siálico provoca una rápida degradación hepática y, por lo tanto, neuroEPO plus debe administrarse por vía intranasal para evitar el metabolismo de primer paso hepático y la degradación en el tracto gastrointestinal. ⁽¹²⁾ El bajo nivel de ácido siálico en neuroEPO plus tiene una función similar a la isoforma de ácido siálico de la EPO que se produce en el cerebro. ⁽¹³⁾ NeuroEPO plus es un agente neuroprotector que activa múltiples vías de señalización para inhibir la apoptosis, reducir la muerte neuronal celular, la inflamación y el edema local. NeuroEPO plus aumenta la expresión de EPOR para mejorar la señalización. También induce selectivamente la síntesis de neuroglobina en las regiones dañadas y aumenta la angiogénesis y la extensión de los capilares, lo que protege el endotelio vascular. La actividad NeuroEPO plus contribuye a la neurogénesis y la neuroplasticidad que controla la homeostasis y rescata las funciones cerebrales dañadas por una lesión cerebral. ^(14,15,16)

NeuroEPO plus se ha evaluado de forma segura en voluntarios sanos, pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) y pacientes con enfermedad de Parkinson. ^(17,18,19) Debido a los resultados obtenidos en los estudios no clínicos y clínicos, se realiza este ensayo fase 2-3 (ATHENEA), con el objetivo de determinar la seguridad y eficacia de neuroEPO plus en sujetos con síndrome clínico Alzheimer leve-moderado.

MÉTODOS

ATHENEA fue un ensayo de 48 semanas, fase 2-3, aleatorizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico, adaptativo y controlado con placebo. Se desarrolló en el periodo septiembre 2017-septiembre 2020, en el Hospital Iván Portuondo, Artemisa y en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INN) en La Habana, Cuba.

Aprobación ética y consentimiento para participar

El ensayo se realizó de acuerdo con la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, la Declaración de Helsinki y los requisitos reglamentarios locales. El Comité de Ética de la Investigación de cada sitio aprobó el protocolo del estudio. Los participantes/cuidador/representante legal dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el Ministerio de Salud de Cuba y la Agencia reguladora de Cuba (CECMED).

Participantes

El ensayo incluyó participantes de edad mayor o igual a 50 años con síndrome clínico Alzheimer (terminología reco-

mendada para síndrome amnésico de dominio múltiples o dominio único) clínicamente comprobado o una variante sindrómica clásica (lo que históricamente se ha denominado "EA posible o probable"). ⁽²⁰⁾ El diagnóstico se realizó sobre la base de los criterios del Instituto Nacional de Envejecimiento-Asociación de Alzheimer (NIA-AA) 2011, considerando únicamente criterios clínicos. ⁽²¹⁾

Los sujetos debían tener una puntuación de 3 a 5 (incluidos ambos) en la Escala de deterioro global (GDS) e imágenes por resonancia magnética (IRM) compatibles con EA. ^(22,23) Los principales criterios de exclusión: enfermedades neurológicas no Alzheimer; presencia de anomalías en las IRM (tumor cerebral, traumatismo craneoencefálico, hemorragia intracerebral superior a (1-3) cm, 2 o más infartos lacunares, más de 1 área de siderosis superficial). Además, se extrajo el ADN celular y se determinó el genotipo de la apolipoproteína E (ApoE) mediante PCR, para determinación de portador o no portador del alelo $\epsilon 4$.

Aleatorización e intervención

Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 (figura 1) mediante una secuencia generada por computadora utilizando R v.3.2.4 (RCore Team, 2016), con aleatorización adaptativa mediante escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog11) y GDS, para minimizar desbalance entre los grupos. Un primer tamaño de bloque de aleatorización fue 6, y a partir de este punto, se realizó una aleatorización caso por caso en base a las 2 covariables mencionadas anteriormente.

Los participantes recibieron neuroEPO plus 0,5 mg o neuroEPO plus 1,0 mg o placebo 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes), durante 4 semanas. Para mantener el cegamiento, se dividió el placebo, una mitad recibió 0,5 mL y el otro 1,0 mL. Desde la semana 5 hasta la 48, los grupos de neuroEPO plus recibieron 0,5 mg y el grupo placebo recibió 0,5 mL.

Variables

La variable primaria fue el cambio en la puntuación en la subescala cognitiva de 11 ítems de la ADAS-Cog11 desde el inicio hasta las 48 semanas. La escala incluye 11 tareas que evalúan los dominios cognitivos memoria, el lenguaje y la praxis. Las puntuaciones totales varían de 0 a 70, puntuaciones altas indican un mayor deterioro. ^(24,25)

Las variables secundarias incluyeron cambios desde el inicio hasta las 48 semanas según la impresión de cambio basada en una entrevista con un médico que incorpora información del cuidador (CIBIC+; rango de 0 a 7 puntuaciones más altas indican un mayor deterioro); el GDS, (rango de 1 a 7,

puntuaciones más altas indican un mayor deterioro); evaluación cognitiva de Montreal (MoCA; normal $\geq 26/30$); inventario neuropsiquiátrico (NPI; rango de 0 a 120, puntuaciones más altas reflejan una mayor gravedad) y escalas de actividades de la vida diaria (AVD: Katz, Barthel y Lawton; puntuaciones más bajas indican mayor deterioro).^(26,27,28,29,30)

Otras variables secundarias fueron: los cambios desde el inicio hasta las 48 semanas en la perfusión cerebral mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, menor perfusión cerebral en la región parietal-temporal posterior es relevante para la fisiología de la EA); resonancia magnética volumétrica (vMRI, la atrofia del hipocampo es marcador sensible de neurodegeneración en AD) y los eventos adversos.^(22,23,31,32) Las variables clínicas (escalas) se evaluaron al inicio, a las 24 semanas y 48 semanas. La perfusión cerebral y el volumen del hipocampo se evaluaron al inicio y a las 48 semanas.

Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se estimó sobre la base de la comparación de neuroEPO plus y placebo con respecto a la variable primaria de eficacia, el cambio desde el inicio a las 48 semanas en la puntuación ADAS-Cog11. Se planteó la hipótesis de una reducción en el puntaje del ADAS-Cog11 de al menos 3 puntos respecto al grupo control. Por lo tanto, después de asumir una tasa de interrupción del 20 % y una potencia del 80 % para lograr significación estadística en un nivel α bilateral de 0,025; el tamaño de la muestra fue 114 participantes, 38 en cada grupo (neuroEPO plus 0,5 mg o 1,0 mg o placebo).

Se planificó un análisis intermedio, cuando se incluyeran y evaluaran los primeros 20 participantes de cada grupo a las 24 semanas. En ese momento se consideró un reajuste a ciego del tamaño de muestra en función de la varianza observada. Este ajuste fue necesario y el tamaño de la muestra se incrementó en 60 (20 pacientes por grupo). El tamaño de la muestra final fue de 174 (58 pacientes por grupo).

Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron utilizando los programas de *software* IBM SPSS Statistics para Windows, versión 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp) y R versión 3.2.4.

Análisis de eficacia

Los análisis de eficacia (ADAS-Cog11 y CIBIC+) se realizaron en la población por intención de tratar modificada (mITT, participantes con al menos una dosis de neuroEPO plus o placebo y fueron considerados en el grupo donde se aleatorizaron) y en la población por protocolo (PP, sujetos que cumplieron con el protocolo lo suficiente (más del 90 %) para garantizar que los datos fueran válidos). Los análisis de efi-

cacia (GDS, MoCA, NPI, AVD, volumen del hipocampo y perfusión cerebral) se realizaron en la población PP.

La bondad de ajuste a la distribución normal se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables utilizadas no cumplieron con el supuesto anterior. Por tanto, se utilizó la mediana, así como los intervalos de confianza del 95 % para las diferencias respecto al grupo placebo. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba de Dunn para comparaciones múltiples. Con las variables cualitativas se estudió la relación de dependencia respecto al tratamiento mediante la prueba de Chi-Cuadrado.

Se planeó que si la probabilidad de cumplirse la hipótesis a las 24 semanas era pequeña $p(\Theta > 2) < 0,1$ (Θ es la distribución final de la diferencia en la puntuación ADAS-Cog11 neuroEPO plus placebo), la evaluación de la hipótesis se postpondría hasta la semana 48. Después del análisis intermedio, se cumplieron los criterios anteriores y la hipótesis se evaluó a las 48 semanas.

Seguridad

Las evaluaciones de seguridad incluyeron monitoreo de eventos adversos, signos vitales, exámenes físicos y variables de laboratorio clínico. Los eventos adversos se recopilaron desde la primera administración del fármaco en estudio hasta la última visita del paciente y se resumieron según la frecuencia de los eventos por asignación de tratamiento. Se estimaron distribuciones de frecuencia por tratamientos.

RESULTADOS

Población del ensayo y características iniciales

Se incluyeron 174 sujetos (edad media 74,0 años; 121 [71,2 %] mujeres) y el 85 % completó el ensayo: 50 (86,2 %) en el grupo neuroEPO plus 0,5 mg, 49 (84,5 %) en el grupo neuroEPO plus 1,0 mg y 49 (84,5 %) en el grupo placebo (ver figura 1). Los participantes que completaron las 48 semanas de tratamiento, se consideran la población por protocolo. La población por intención de tratar modificada (mITT), incluyó participantes con al menos una dosis de neuroEPO plus o placebo y una medición inicial. La población por protocolo (PP) incluyó sujetos que cumplieron con el protocolo (más del 90 % de tratamiento con resultados de eficacia al inicio y a las 48 semanas, sin desviaciones importantes del protocolo). La población de seguridad (PS) incluyó participantes que recibieron al menos una dosis de neuroEPO plus o placebo. SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único.

Las causas de no inclusión más frecuentes fueron: sujetos en estadio severo, demencia no Alzheimer, no otorgamiento del consentimiento informado y tratamiento esporádico

con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACH)/memantina. Las razones principales más comunes para la retirada del tratamiento fueron abandono voluntario (10 pacientes 5,74 %) y el incumplimiento del protocolo (9 pacientes 5,17 %) (ver figura 1). Las características iniciales se resumen por grupos de tratamiento ($n = 170$) en la tabla 1. Fueron similares a las descritas para personas con enfermedad de Alzheimer.

Variable primaria

El cambio en la mediana en la puntuación ADAS-Cog11 desde el inicio a las 48 semanas fue $-3,0$ (IC 95 %, $-4,3$ a $-1,7$) en el grupo neuroEPO *plus* 0,5 mg, $-4,0$ (IC 95 %, $-5,9$ a $-2,1$) en el grupo neuroEPO *plus* 1,0 mg y $4,0$ (IC 95 %, $1,9$ a $6,1$) en el grupo placebo. La diferencia *versus* placebo fue 7,0 puntos (IC 95 %, $4,5$ a $9,5$) en el grupo neuroEPO *plus* 0,5 mg; $p = 0,000$ y 8,0 puntos (IC 95 %, $5,2$ a $10,8$) en el grupo neuroEPO *plus* 1,0 mg; $p = 0,000$ (tabla 2 y figura 2A).

Subescala cognitiva de 11 ítems de la ADAS-Cog11 (las puntuaciones se ajustaron según la edad y nivel educacional). Impresión de Cambio basada en la entrevista del médico que incorpora información del cuidador (CIBIC+). Escala

de deterioro global (GDS). Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA). Inventario neuropsiquiátrico (NPI). RI: rango intercuartil; IC: intervalo de confianza.

Los paneles A y B muestran los resultados en la población por intención de tratar modificada (0,5 mg: $n = 57$; 1,0 mg: $n = 56$; Pb: $n = 57$). Los paneles C y D muestran los resultados en la población por protocolo (0,5 mg: $n = 50$; 1,0 mg: $n = 49$; Pb: $n = 49$). El panel A muestra la variable primaria, subescala cognitiva de 11 ítems de la ADAS-Cog11. Los paneles B, C y D muestran las variables secundarias. El panel B muestra impresión de cambio basada en la entrevista con el médico que incorpora información del cuidador (CIBIC+). Panel C muestra la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA). El panel D muestra inventario neuropsiquiátrico (NPI). Se calcularon los IC 95 % para los cambios en la mediana (los datos no se aproximaron a una distribución normal).

El cambio clínico significativo se evaluó considerando un cambio de 4 puntos en la puntuación ADAS-Cog11. El 49,1 % y 58,9 % de neuroEPO *plus* 0,5 mg y 1,0 mg, respectivamente, disminuyeron ADAS-Cog11 valores en ≥ 4 unidades (diferencia vs. placebo 47,4 (IC 95 %, $34,0$ a $60,8$) en neuroEPO *plus* 0,5 mg;

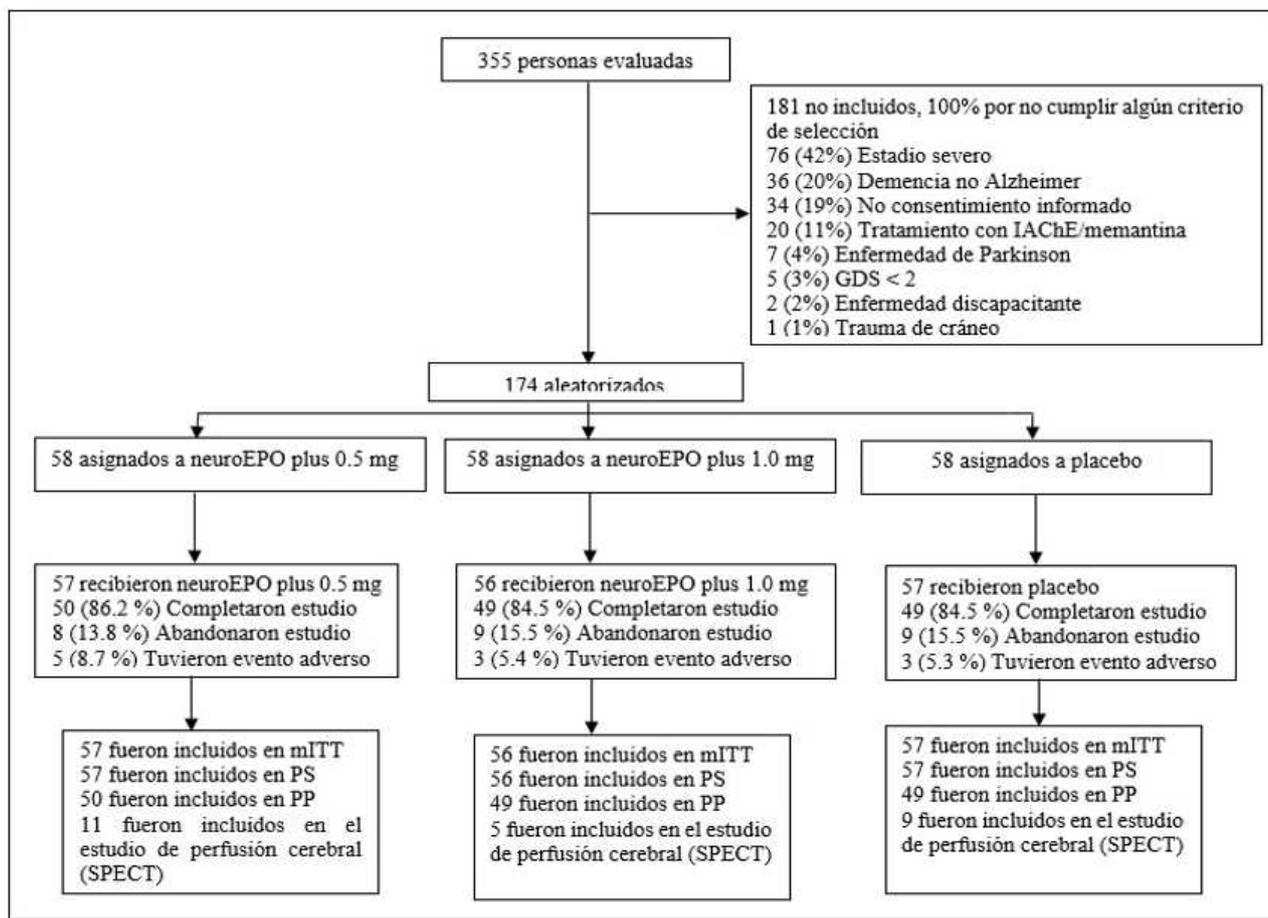


Fig. 1. Sujetos participantes en el ensayo clínico Athenea

Tabla 1. Características demográficas y clínicas iniciales en la población por intención de tratar modificada *

Característica	NeuroEPO <i>plus</i> 0,5 mg (n = 57)	NeuroEPO <i>plus</i> 1,0 mg (n = 56)	Placebo (n = 57)	Total (n = 170)
Media edad ± DE años	75,0 ± 10,0	73,0 ± 10,0	74,0 ± 14,0	74,0 ± 9,0
Sexo No. (%)				
Femenino	38 (66,7)	41 (73,2)	42 (73,7)	121 (71,2)
Masculino	19 (33,3)	15 (26,8)	15 (26,3)	49 (28,8)
Raza No. (%) **				
Blanco	43 (75,4)	49 (87,5)	53 (93,0)	145 (85,3)
Negro	6 (10,5)	2 (3,6)	0	8 (4,7)
Mestizo	8 (14,0)	5 (8,9)	4 (7,0)	17 (10,0)
Nivel educativo No. (%)				
Ninguno	12 (21,1)	9 (16,1)	12 (21,1)	33 (19,4)
Elemental	17 (29,8)	20 (35,7)	15 (26,3)	52 (30,6)
Secundario	9 (15,8)	13 (23,2)	16 (28,1)	38 (22,4)
Preuniversitario	8 (14,0)	13 (23,2)	8 (14,0)	29 (17,1)
Universidad	11 (19,3)	1 (1,8)	6 (10,5)	18 (10,6)
Tiempo desde el diagnóstico (años)	1 ± 2	1 ± 2	2 ± 1	1 ± 2
ADAS-Cog11 [†] media ± RI	22,0 ± 12,0	22,5 ± 14,0	23,0 ± 13,0	22,0 ± 12,0
Rango	10 a 53	10 a 46	11 a 47	10 a 53
Puntuación GDS No. (%) §				
2	0	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (1,2)
3	31 (54,4)	25 (44,6)	26 (45,6)	82 (48,2)
4	25 (43,9)	26 (46,4)	27 (47,4)	78 (45,9)
5	1 (1,8)	4 (7,1)	3 (5,3)	8 (4,7)
Etapa – no, (%)				
Leve	37 (64,9)	32 (57,1)	36 (63,2)	105 (61,8)
Moderado	20 (35,1)	24 (42,9)	21 (36,8)	65 (38,2)
Estado APOE ε No. (%)				
No. de participantes evaluados	(n = 29)	(n = 30)	(n = 34)	(n = 93)
Portador	16 (55,2)	16 (53,3)	12 (35,3)	44 (47,3)
No portador	13 (44,8)	14 (46,7)	22 (64,7)	49 (52,7)

Nota: * El análisis se realizó en la población por intención de tratar modificada, que incluyó participantes con al menos una dosis de neuroEPO *plus* o placebo y fueron considerados en el grupo donde se aleatorizaron. ** La raza fue determinada por los participantes. † Subescala cognitiva de 11 ítems de la Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog11) (las puntuaciones se ajustaron según la edad y nivel educacional). § Escala de deterioro global (GDS). ApoE, apolipoproteína E; DE, desviación estándar; No., número; RI: rango intercuartílico.

Tabla 2. Variables primarias y secundarias desde el inicio hasta las 48 semanas

Variables	NeuroEPO plus 0,5 mg (n = 57)	NeuroEPO plus 1,0 mg (n = 56)	Placebo (n = 57)
Variable primaria de eficacia			
Cambio desde el inicio hasta las 48 semanas en la puntuación ADAS-Cog11			
No. de participantes evaluados *57 56			57
Cambio en la mediana	-3,0	-4,0	4,0
Diferencia en la mediana vs, placebo (IC 95 %)	7,0 (4,5 a 9,5)	8,0 (5,2 a 10,8)	
Valor de p frente a placebo	0,000	0,000	
Variable secundaria de eficacia			
Cambio desde el inicio hasta las 48 semanas en la puntuación CIBIC+			
No. de participantes evaluados *	57	56	57
Cambio medio -1,0 -1,0			2,0
Diferencia de mediana vs, placebo (IC 95 %)	3,0 (2,2 a 3,7)	3,0 (2,0 a 3,9)	
Valor de p frente a placebo	0,000	0,000	
Cambio: No. (%)			
Mejora	40 (70,2)	39 (69,6)	0
Ningún cambio	13 (22,8)	8 (14,3)	1 (1,8)
Empeoramiento	4 (7,0)	9 (16,1)	56 (98,2)
Cambio desde el inicio hasta las 48 semanas en la puntuación GDS			
No. de participantes evaluados **	50	49	49
Cambio: No. (%)			
Sin aumento	45 (90,0)	47 (95,9)	34 (69,4)
Aumento	5 (10,0)	2 (4,1)	15 (30,6)
Diferencia vs placebo (IC 95 %)	19,9 (4,9 a 34,8)	25,7 (11,6 a 40,3)	
Valor de p frente a placebo	< 0,005	< 0,005	
Cambio desde el inicio hasta las 48 semanas en el MoCA			
No. de participantes evaluados **	50	49	49
Cambio medio	3,0	4,0	-3,0
Diferencia de medianas vs, placebo (IC 95%)	6,0 (4,7 a 7,3)	7,0 (5,4 a 8,6)	
Valor de p frente a placebo	< 0,005	< 0,005	
Cambio desde el inicio hasta las 48 semanas en el NPI			
No. de participantes evaluados **	50	49	49
Cambio medio	-4,0	-6,0	7,0
Diferencia de medianas vs, placebo (IC 95 %)	11,0 (6,9 a 15,1)	13,0 (8,3 a 17,7)	
Valor de p frente a placebo	< 0,005	< 0,005	
Cambio desde el inicio hasta las 48 semanas en la perfusión en la región temporoparietal			
No. de participantes evaluados **	11	5	9
Cambio: no, (%)			
Mejora	7 (63,6)	2 (40,0)	0 (0)
Ningún cambio	3 (27,3)	2 (40,0)	7 (77,8)
Empeoramiento	1 (9,1)	1 (20,0)	2 (22,2)

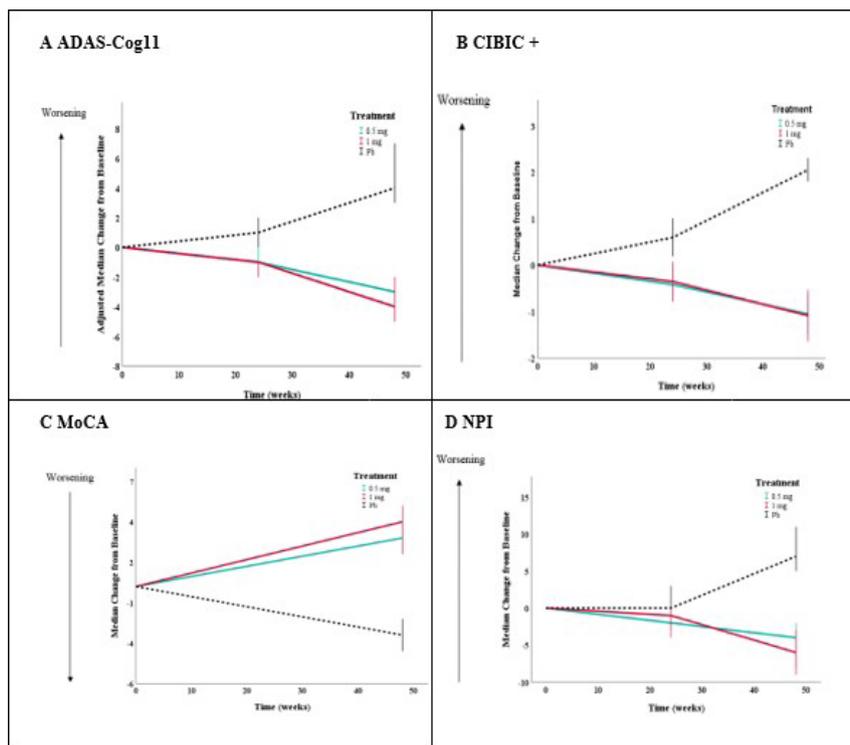


Fig. 2. Variables primarias y secundarias desde el inicio hasta las 48 semanas. El análisis se realizó en la población por intención de tratar modificada (peor escenario, aumento de (10 y 7) puntos a la semana 48 en ADAS-Cog11 y CIBIC+, respectivamente), que incluyó participantes que recibieron al menos una dosis de neuroEPO o placebo y se consideraron en el grupo donde se aleatorizaron. ** El análisis se realizó en la población por protocolo, que incluyó sujetos que cumplieron con el protocolo lo suficiente (más del 90 %) para garantizar que los datos fueran válidos.

$p = 0,000$ y $57,2$ (IC 95 %; $43,8$ a $70,5$) en neuroEPO *plus* 1,0 mg; $p = 0,000$, mientras que 86 % de los pacientes tratados con placebo aumentaron los valores de ADAS-Cog11 en ≥ 2 unidades.

Variables secundarias. Evaluaciones clínicas

Las diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo en el cambio en la mediana desde el inicio hasta las 48 semanas fueron: para CIBIC+ 3,0 (IC 95 %; 2,2 a 3,7) en neuroEPO *plus* 0,5 mg y 3,0 (IC 95 %; 2,0 a 3,9) en neuroEPO *plus* 1,0 mg; en ambos $p = 0,000$, para MoCA 6,0 (IC 95 %; 4,7 a 7,3) en neuroEPO *plus* 0,5 mg y 7,0 (IC 95 %; 5,4 a 8,6) en neuroEPO *plus* 1,0 mg; en ambos $p < 0,005$, para NPI 11,0 (IC 95 %; 6,9 a 15,1) en neuroEPO *plus* 0,5 mg y 13,0 (IC 95 %; 8,3 a 17,7) en neuroEPO *plus* 1,0 mg; en ambos $p = 0,005$ (ver figura 2B-D y tabla 2). En el GDS, las diferencias entre los grupos de tratamiento y el placebo en el cambio porcentual desde el inicio hasta las 48 semanas fueron 19,9 (IC 95 %; 4,9 a 34,8) en neuroEPO *plus* 0,5 mg y 25,7 (IC 95 %; 11,6 a 40,3) en neuroEPO *plus* 1,0 mg; en ambos $p = 0,005$ (ver tabla 2).

Respecto a las AVD no hubo variación importante a la semana 48. La mayoría de los pacientes mantienen su resultado funcional medido al final del estudio. Sin embargo, en la

escala de Lawton los pacientes tratados con neuroEPO *plus* mantienen el mismo valor medio ($6,0 \pm 4,0$), mientras que los pacientes en el grupo placebo disminuyeron el valor medio en 1 punto ($5,0 \pm 3,0$).

Perfusión cerebral

En el subestudio de perfusión cerebral participaron solo 28 sujetos, 25 (89,3 %) completaron el ensayo: 11 (44 %) neuroEPO *plus* 0,5 mg, 5 (20 %) neuroEPO *plus* 1,0 mg y 9 (36 %) placebo. Al inicio, todos los sujetos mostraron evidencia de hipoperfusión cerebral. A las 48 semanas, el 63,6 % de los pacientes en neuroEPO *plus* 0,5 mg, el 40 % en neuroEPO *plus* 1,0 mg y el 2,2 % en el grupo placebo mejoraron su perfusión cerebral, $p = 0,345$. Sin embargo, en la región parietal-temporal, ningún paciente del grupo placebo mejoró, mientras que 9 sujetos de los grupos de neuroEPO *plus* tuvieron una mejora de su perfusión cerebral, $p < 0,016$ (ver tabla 2). La figura 3 muestra imágenes representativas de 2 sujetos tratados con neuroEPO *plus* con una mejora de la perfusión cerebral en la semana 48.

hipoperfusión temporal-parietal posterior bilateral más intensa en el hemisferio izquierdo. B) El estudio a las 48 semanas después del tratamiento con neuroEPO *plus* mostró

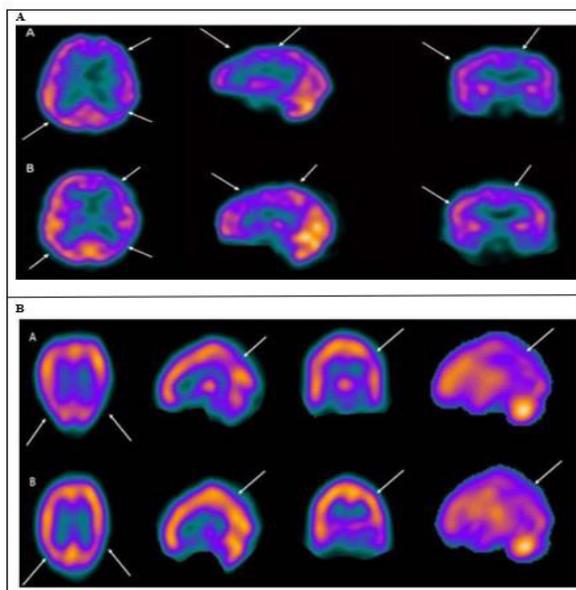


Fig. 3. Perfusión cerebral Panel A: SPECT de perfusión cerebral (cortes transversales, sagitales y coronales) realizada después de la administración intravenosa de 1130 MBq de ^{99m}Tc -ECD. Estudio realizado en un sujeto masculino de 59 años con desorientación en el tiempo y espacio, pérdida de memoria de 2 años de evolución y diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer moderada. El sujeto fue inscrito en el grupo de neuroEPO *plus* 1,0 mg. La tomografía axial computarizada reportó atrofia cortical generalizada moderada con asimetría ventricular. A) El estudio previo al tratamiento mostró hipoperfusión parietal-temporal posterior bilateral y en la región frontal, algo más intensa en el hemisferio izquierdo. B) Estudio realizado a las 48 semanas después del tratamiento con neuroEPO *plus*, mostró un aumento de la perfusión cerebral en regiones previamente afectadas. Las flechas señalan regiones con cambios en la perfusión. Los cambios en la perfusión cerebral coincidieron con una mejoría clínica. Panel B: SPECT de perfusión cerebral (vistas transversal, sagital, coronal y 3D) realizada después de la administración intravenosa de 1107 MBq de ^{99m}Tc -ECD. Sujeto masculino de 79 años, trastornos moderados de memoria reciente, desorientación temporal y espacial moderada, tiempo de evolución de 8 años y diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer moderada. El sujeto fue inscrito en el grupo de neuroEPO más 0,5 mg. La tomografía axial computarizada no reportó alteraciones. A) El estudio previo al tratamiento mostró una

un aumento de la perfusión cerebral en regiones previamente afectadas. Las flechas señalan regiones con cambios en la perfusión. Los cambios en la perfusión se asociaron con una ligera mejoría clínica

Resonancia magnética volumétrica

Completaron el estudio 98 sujetos: 35 (35,7 %) neuroEPO *plus* 0,5 mg, 31 (31,6 %) neuroEPO *plus* 1,0 mg y 32 (32,7 %) placebo. Al inicio del estudio, el volumen del hipocampo (HC) medido por resonancia magnética se ajustó estimando el volumen intracraneal total (eTIV) y fue $2,06 \times 10^{-3}$ (95 % IC 1,99 a 2,23) para el HC izquierdo y $2,10 \times 10^{-3}$ (95 % IC 2,02 a 2,17) para el HC derecho. A las 48 semanas, el volumen de HC fue 1,99 (IC 95 % 1,91 a 2,06) en el caso del HC izquierdo y $2,04 \times 10^{-3}$ (IC 95 % 1,96 a 2,12) para el HC derecho.

Para los 3 grupos a las 48 semanas, la vMRI mostró una disminución en el volumen del hipocampo. Los 3 grupos tuvieron un porcentaje global de cambio similar: -3,40; -3,26 y -3,32 en el caso de neuroEPO *plus* 0,5 mg, 1,0 mg y placebo, respectivamente; $p < 0,98$.

Sin embargo, el análisis del cambio porcentual del volumen de HC versus el valor inicial de ADAS-Cog11, mostró una correlación significativa entre la progresión de la atrofia de HC y el estado cognitivo inicial del paciente, solo en el grupo de placebo.

Eventos adversos

Reportaron eventos adversos 11 pacientes (6,5 %): 5 (8,8 %), 3 (5,4 %) y 3 (5,3 %) en el grupo de neuroEPO *plus* 0,5 mg; 1,0 mg y placebo, respectivamente.

La incidencia de muerte fue de 1,8 % tanto en el grupo neuroEPO *plus* 0,5 mg como en el grupo placebo. No estuvieron relacionadas con neuroEPO *plus*. El entumecimiento en el miembro superior derecho fue el único evento adverso relacionado con neuroEPO *plus* 0,5 mg (tabla 3).

La incidencia de eventos adversos graves fue del 5,3 % en el grupo de neuroEPO *plus* 0,5 mg y en el grupo placebo. Los reportados fueron bronconeumonía (1,8 % en el grupo neuroEPO *plus* 0,5 mg y en el grupo placebo), tromboembolismo pulmonar (1,8 % en el grupo neuroEPO *plus* 0,5 mg) trombosis venosa profunda (1,8 % en el grupo neuroEPO *plus* 0,5 mg)

Tabla 3. Resumen de eventos adversos por grupo de tratamiento

Evento	NeuroEPO <i>plus</i> 0,5 mg (n = 57)	NeuroEPO <i>plus</i> 1,0 mg (n = 56)	Placebo (n = 57)
Descripción general -No. (%)			
Participantes con cualquier evento	5 (8,8)	3 (5,4)	3 (5,3)
Eventos relacionados con neuroEPO <i>plus</i> /placebo	1 (1,8)	0	0
Evento adverso grave	3 (5,3)	0	3 (5,3)
Muerte (no relacionada con el tratamiento)	1 (1,8)	0	1(1,8)
Participantes con ≥ 1 evento adverso grave	1 (1,8)	0	1(1,8)
Eventos que ocurrieron en cualquiera de los grupos			
Bronconeumonía	1 (1,8)	0	1(1,8)
Tromboembolismo pulmonar	1 (1,8)	0	0
Entumecimiento del miembro superior derecho	1 (1,8)	0	0
Bronconeumonía	1 (1,8)	0	0
Caída	0	0	1(1,8)
Dolor de cabeza	1 (1,8)	0	0
Congestión nasal	1 (1,8)	0	0
Constipación	1 (1,8)	0	0
Deshidratación	0	0	1(1,8)
Dolor por la caída	0	0	1(1,8)
Estado gripal	0	1(1,8)	0
Hipertensión	0	1 (1,8)	0
Hematoma por la caída,	0	0	1 (1,8)
Sepsis urinaria	0	1 (1,8)	0
Irritabilidad	0	0	1 (1,8)
Palpitaciones	1 (1,8)	0	0
Trombosis venosa profunda	1 (1,8)	0	0
Vómitos	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)
Diarrea	0	1 (1,8)	0

DE, desviación estándar; No., número.

vómitos (1,8 % en el grupo placebo) y deshidratación (1,8 % en el grupo de placebo).

Hubo 21 eventos adversos, 10 en neuroEPO *plus* 0,5 mg; 5 en neuroEPO *plus* 1,0 mg y 7 en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes fueron vómitos (1,8 % en cada grupo) y bronconeumonía (1,8 % en neuroEPO *plus* 0,5 mg y en el grupo placebo). La incidencia general de eventos adversos fue similar en los 3 grupos (ver tabla 3).

La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue solo en los 2 sujetos fallecidos. NeuroEPO *plus* no produjo cambios clínicamente relevantes en el examen físico, signos vitales y pruebas de laboratorio. Específicamente no se detectó

variación clínicamente importante de la hemoglobina y no se observaron diferencias entre los grupos a las 48 semanas.

DISCUSIÓN

En este ensayo fase 2-3 los grupos de neuroEPO *plus* enlentecieron significativamente la progresión del síndrome clínico Alzheimer, según la puntuación ADAS-Cog11, en comparación con el placebo y en varios resultados clínicos secundarios CIBIC+, GDS, MoCA, NPI, batería neuropsicológica y perfusión cerebral.

El tratamiento con NeuroEPO *plus* resultó en un beneficio clínicamente significativo (considerado como el mínimo de un efecto clínicamente importante de 4 puntos en el crite-

rio de valoración principal de la puntuación ADAS-Cog11).⁽³³⁾ Además, el 69,9 % de los pacientes que recibieron neuroEPO plus mejoraron la puntuación CIBIC+, mientras que el 98,2 % de los pacientes que recibieron placebo la empeoraron. El 92,9 % de los participantes que recibieron neuroEPO plus no tuvieron cambios en GDS a las 48 semanas (sin progresión de la enfermedad), en comparación con el 69,4 % de los participantes que recibieron placebo.

Este ensayo utilizó una definición de cambio significativo dentro del paciente (MWPC, del inglés meaningful within patient change) basada en la propuesta del panel de expertos de la FDA: mínimo de un efecto clínicamente importante de 4 puntos en la puntuación ADAS-Cog.^(33,34) En este ensayo considerando el peor escenario en la población mITT, el 54 % de los pacientes tratados con neuroEPO plus disminuyeron las puntuaciones de ADAS-Cog11 en más de 4 unidades, lo que sugiere algún nivel de restauración en la función cognitiva.

En un metaanálisis realizado por Liu et al. la diferencia de medias estándar (DME) en los cambios entre los grupos de donepezilo y placebo en ADAS-Cog fue -0,28 (IC 95 % -0,39; -0,16), entre galantamina y placebo fue -0,49 (IC 95 % -0,56; -0,43), entre los grupos de rivastigmina y placebo fue -0,65 (IC 95 % -1,06; -0,23) y entre memantina versus placebo fue -0,12 (IC 95 % -0,24; -0,01).⁽³⁵⁾ En todos los casos las diferencias fueron significativas.

En el ensayo con bapineuzumab no hubo diferencias significativas en las puntuaciones ADAS-Cog11 a la semana 78 frente al grupo placebo, -0,2 en el portador de APOE ϵ 4 y -0,3 en el no portador. Bapineuzumab no mejoró los resultados clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer, a pesar de las diferencias observadas en los portadores de APOE ϵ 4.⁽³⁶⁾

El análisis post hoc del ensayo EMERGE (302) mostró que una dosis alta de aducanumab fue mejor que el placebo en la semana 78 en -1,4 puntos; $p = 0,0097$ en el ADAS-Cog13. El ensayo ENGAGE (301) no mostró beneficio para aducanumab en comparación con placebo -0,59 puntos; $p = 0,2578$ en el ADAS-Cog13.^(37,38) Lecanemab, el último fármaco aprobado por la FDA, mostró un cambio medio ajustado desde el inicio hasta los 18 meses en la puntuación ADAS-Cog14 de 4,14 y en el grupo de placebo de 5,58; diferencia -1,44 (IC 95 % -2,27, -0,61); $p < 0,001$).⁽³⁾

En el ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2, en la población tau baja/media las diferencias entre los grupos de donanemab y placebo en el cambio medio de mínimos cuadrados (LSM) para ADAS-Cog13 desde el inicio hasta las 76 semanas fue -1,52 (IC 95 %, -2,25 a -0,79) y 32,4 % (IC 95 %, 16,55 % -48,35 %), respectivamente. En la población combinada las diferencias en el cambio de LSM desde el inicio hasta las 76 semanas entre los grupos de donanemab y placebo fue

ron -1,33 (IC 95 %, -2,09 a -0,57) y 19,5 % (IC 95 %, 8,23 % -30,83 %), respectivamente.⁽³⁹⁾

El beneficio potencial de los fármacos anti-A β para la cognición en la EA sigue siendo objeto de activo debate. Un metaanálisis reciente concluyó que las terapias anti-A β no frenan el deterioro cognitivo en la EA.⁽⁷⁾ En nuestro ensayo la diferencia en los cambios entre los grupos neuroEPO plus y el grupo placebo va mucho más allá de la hipótesis inicial. Esto podría tener importancia clínica, especialmente si se compara con lo informado para los medicamentos mencionados anteriormente.

Los resultados clínicos secundarios correlacionaron con los primarios. En la evaluación global (CIBIC+), el 70 % y el 69,6 % de los pacientes mejoraron, el 22,8 % y el 14,3 % no tuvieron cambios y el 7,0 % y el 16,1 empeoraron para los grupos neuroEPO plus 0,5 mg y 1,0 mg, respectivamente. Estos resultados de eficacia son mejores que los informados para donepezilo a los 6 meses de tratamiento, donde el 35 % de los sujetos mejoraron, el 31 % no tuvo cambios y el 34 % empeoró.⁽³⁵⁾

Relativo al NPI las diferencias de medianas a las 48 semanas entre neuroEPO plus 0,5 mg y 1,0 mg versus grupo placebo fueron 11,0 (IC 95 % 6,9; 15,1; $p < 0,005$) y 13,0 (IC 95 % 8,3; 17,7; $p < 0,005$); respectivamente. Otros autores informaron que la DME en los cambios entre los grupos de donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina y placebo para NPI fue -0,14 (IC 95 % -0,29; 0,01; $p = 0,06$), -0,50 (IC 95 % -2,68; 1,68; $p = 0,65$); -0,15 (IC 95 % -0,24; -0,06; $p = 0,001$) y -0,11 (IC 95 % -0,22; 0,01; $p = 0,06$), respectivamente.⁽³⁵⁾

La perfusión cerebral medida por SPECT es un método de diagnóstico por imágenes no invasivo que se utiliza para evaluar los parámetros funcionales del cerebro, generalmente se encuentra disminuida en pacientes con Alzheimer. La reducción del flujo en la región parietal-temporal posterior es particularmente relevante.^(31,32) Después de 48 semanas de tratamiento 9 (56,3 %) participantes de los grupos de neuroEPO plus mejoraron su perfusión en todos los lóbulos cerebrales, incluida la región parietal-temporal, y 2 (22,2 %) participantes del grupo placebo mejoraron su perfusión cerebral solo en el lóbulo frontal.⁽⁴⁰⁾ En general, el 87,5 % ($n = 14$) de los pacientes que recibieron tratamiento con neuroEPO plus mejoraron o estabilizaron la perfusión cerebral, lo que se asoció con una mejoría en las manifestaciones clínicas.

Al inicio del estudio el volumen de HC medido por resonancia magnética fue significativamente menor ($p = 0,000$) que la base de datos Cam-CAN para individuos sanos.⁽⁴¹⁾ Este resultado se correlaciona con el patrón observado en sujetos con EA.⁽⁴²⁾ Los cambios en la vMRI mostraron que el volumen de HC era independiente de la puntuación ADAS-Cog11 al inicio del estudio. Sin embargo, la magnitud del cambio porcentual fue significativa a las 48 semanas en el grupo de placebo

($p = 0,0053$) con una tendencia hacia el empeoramiento. El tratamiento con neuroEPO plus muestra un muy buen perfil de seguridad, especialmente si se compara con otros fármacos aprobados para el tratamiento de la EA, donde se han reportado un mayor número de eventos adversos, muchos de ellos graves. ^(1,3,4,6-8,35,36,39)

La administración oral de IACh (donepezilo, galantamina y rivastigmina), aumenta la secreción gástrica de ácido clorhídrico y la propulsión interna lo que conduce al aumento de efectos adversos gastrointestinales, tales como: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y falta de apetito. Además, los AChEI aumentan la disponibilidad de colina en el corazón y los efectos vagotónicos a través de los receptores muscarínicos. Por lo tanto, los adultos mayores tratados con IECA tienen mayor riesgo de sufrir efectos secundarios cardiovasculares como bloqueo sinoauricular y auriculoventricular, bradicardia sinusal grave y prolongación del intervalo QT con torzadas de pointes. ⁽⁴³⁾ Con el uso de memantina se observaron algunos efectos secundarios gastrointestinales y del sistema nervioso, como náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, mareos, depresión y dolor de cabeza. ⁽³⁵⁾

Los fármacos anti-A β causan ARIA detectable por resonancia magnética. Estos efectos secundarios suelen ser clínicamente silenciosos o están asociados con síntomas que no ponen en peligro la vida, como la migraña, que se resuelven tras (3 o 4) meses de suspensión del tratamiento. En casos graves, ARIA puede requerir hospitalización y algunos pacientes interrumpen el tratamiento. Un metaanálisis reveló el potencial de las terapias anti-A β de comprometer la salud cerebral a largo plazo al acelerar la atrofia cerebral. ^(7,8,44,45)

En nuestro ensayo la mayoría de los eventos adversos informados fueron leves y no estuvieron relacionados con el tratamiento con neuroEPO plus. El fármaco fue bien tolerado y no se informaron eventos relacionados graves. NeuroEPO plus es un derivado de la EPO, que se sabe que causa toxicidad hematológica. Durante el ensayo se evaluó cuidadosamente el comportamiento de los parámetros hematológicos. La hemoglobina disminuyó ligeramente con el tiempo en los 3 grupos, pero dentro de los valores normales, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni con el tiempo. La administración intranasal de neuroEPO plus no provocó toxicidad hematológica. Estos resultados de seguridad son consistentes con ensayos clínicos anteriores. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, la recopilación de datos se realizó durante 48 semanas. Segundo, la perfusión cerebral se evaluó en un número reducido de pacientes. Tercero, el ensayo se realizó durante la pandemia

COVID-19 y encontró obstáculos que incluían dosis omitidas y evaluaciones retrasadas. Cuarto, la indisponibilidad de los biomarcadores moleculares establecidos para el diagnóstico definitivo de la EA. El ensayo clínico comenzó en 2017 y utilizó los criterios diagnósticos NIA-AA 2011, donde el uso de biomarcadores no era obligatorio. ⁽²¹⁾ En 2018, la NIA-AA y la FDA recomendaron el uso de biomarcadores para el diagnóstico de la EA en el marco de la investigación. Aun así, reconocieron que en la práctica médica actual, el diagnóstico muchas veces es sólo clínico, ya que el acceso a los biomarcadores no es fácil y su uso es costoso. ⁽²⁰⁾

En estos momentos se desarrollan 2 estudios fase 3 con neuroEPO plus. Uno con una duración de tratamiento de 78 semanas que compara neuroEPO plus versus donepezilo o la combinación, y el diagnóstico es con biomarcador β -amiloides en LCR (RPCE00000409). El otro es por 104 semanas en pacientes con síndrome clínico Alzheimer (RPCEC00000410).

Conclusiones

En pacientes, con síndrome clínico Alzheimer leve-moderado, neuroEPO plus redujo significativamente la puntuación ADAS-Cog11; sin eventos adversos graves relacionados. NeuroEPO plus obtuvo aprobación acelerada por la Autoridad Reguladora de Cuba, número de registro sanitario B-22-016-N07-C.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of Biomedical Science*. 2020; 27:18; DOI: 10.1186/s12929-019-0609-7.
- Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2021; 17:327-406; DOI:10.1002/alz.12328.
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, *et al*. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9-21; DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.
- Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, *et al*. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):362-77. DOI: 10.14283/jpad.2023.30. PMID: 37357276; PMCID: PMC10313141.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval. FDA News Release [Internet]. 2023. [citado 19 jul 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval>.
- Tolar M, Abushakra S, Hey JA, *et al*. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020;12:95; DOI: 10.1186/s13195-020-00663-w.
- Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti- β -Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2023 May 16;100(20):e2114-e2124. DOI:

- 10.1212/WNL.000000000207156. Epub 2023 mar 27. PMID: 36973044; PMCID: PMC10186239.
8. Barkhof F, Knopman DS. Brain Shrinkage in Anti- β -Amyloid Alzheimer Trials: Neurodegeneration or Pseudoatrophy? *Neurology*. 2023 may 16;100(20):941-42. DOI: 10.1212/WNL.000000000207268. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36973045.
 9. Rey F, Balsari A, Giallongo T, *et al.* Erythropoietin as a Neuroprotective Molecule: An Overview of Its Therapeutic Potential in Neurodegenerative Diseases. *ASN Neuro*. 2019;11:1-18; DOI: 10.1177/1759091419871420.
 10. Ockman N. The antibody-antigen interaction at an aqueous-solid interface: A study by means of polarized infrared ATR spectroscopy. *Biopolymers*. 1978 may;17(5):1273-84. DOI: 10.1002/bip.1978.360170513.
 11. Ehrenreich H, Bartels C, Sargin D, Stawicki S, Krampe H. Recombinant human erythropoietin in the treatment of human brain disease: focus on cognition. *J Ren Nutr*. 2008 ene;18(1):146-53. DOI: 10.1053/j.jrn.2007.10.029.
 12. Hanson LR, Frey WH 2nd. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci*. 2008 dic 10;9 Suppl 3(Suppl 3):S5. DOI: 10.1186/1471-2202-9-S3-S5.
 13. Digicaylioglu M, Bichet S, Marti HH, *et al.* Localization of specific erythropoietin binding sites in defined areas of the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 abr 25;92(9):3717-20. DOI: 10.1073/pnas.92.9.3717.
 14. Genc S, Akhisaroglu M, Kuralay F, *et al.* Erythropoietin restores glutathione peroxidase activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in C57BL mice and stimulates murine astroglial glutathione peroxidase production in vitro. *Neurosci Lett*. 2002 mar 15;321(1-2):73-6. DOI: 10.1016/s0304-3940(02)00041-1.
 15. Jarero JJ, Rivera MC, Gasca D, *et al.* Current Evidence on the Protective Effects of Recombinant Human Erythropoietin and Its Molecular Variants against Pathological Hallmarks of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2020;13(424); DOI:10.3390/ph13120424.
 16. Sun J, Martin M, Vanderpoel V, *et al.* The promises and challenges of erythropoietin for treatment of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2019 mar;21(1):12-24; DOI: 10.1007/s12017-019-08524-y.
 17. Santos O, Díaz A, Jiménez D, *et al.* Nasal administration of the neuroprotective candidate NeuroEPO to healthy volunteers: a randomized, parallel, open-label safety study. *BMC Neurology*. 2017;17:129:1-9; DOI: 10.1186/s12883-017-0908-0.
 18. Rodríguez R, Ortega R, Hernández P, *et al.* Erythropoietin in Spinocerebellar Ataxia Type 2: Feasibility and Proof-of-Principle Issues from a Randomized Controlled Study. *Mov Disord*. 2022 jul;37(7):1516-25; DOI: 10.1002/mds.29045.
 19. García M, Pedroso I, Morales L, *et al.* Short-Term Tolerance of Nasally- Administered NeuroEPO in Patients with Parkinson Disease. *MEDICC Review*. 2021 ene;23(1):49-54.
 20. Clifford J, Bennettb DA, Blennowc K, *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018 abr;14(4):535-62; DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
 21. McKhanna GN, Knopmanc DS, Chertkowsd H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011 may;7(3):263-69. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
 22. Sheikh-Bahaei N, Sajjadi SA, Manavaki R, *et al.* Imaging Biomarkers in Alzheimer's Disease: A Practical Guide for Clinicians. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2017;1:71-88.
 23. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's disease-preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry*. 2021 ene;26(1):296-308; DOI: 10.1038/s41380-020-0721-9.
 24. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141:1356-64.
 25. Skinner J, Carvalho JO, Potter GG, *et al.* The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive-Plus (ADAS-Cog-Plus): an expansion of the ADAS-Cog to improve responsiveness in MC. *Brain Imaging Behav*. 2012 dic; 6(4); DOI:10.1007/s11682-012-9166-3.
 26. Reisberg B, Schneider L, Doody R, *et al.* Clinical global measure of dementia: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11(suppl 3):8-18.
 27. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, *et al.* The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982 Sep;139(9):1136-9; DOI: 10.1176/ajp.139.9.1136.
 28. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [Internet]. nov 2004. [citado 13 abr 2023]. Disponible en: <http://catch-on.org/wp-content/uploads/2016/12/MoCA-Test-Spanish.pdf>
 29. Cummings JL, Mega M, Gray K, *et al.* The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994. dic;44(12):2308-14; DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308.
 30. Casanova Á, Hernández C, Durantez R, *et al.* Descripción y aplicación clínica de las escalas de valoración geriátrica integral: una revisión sistemática rápida de revisiones, *Revista Clínica Española*. 2022;222(7):417-31; Disponible en: doi.org/10.1016/j.rce.2022.01.002
 31. Korte N, Nortley R, Attwell D. Cerebral blood flow decrease as an early pathological mechanism in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2020 dic;140(6):793-810; DOI: 10.1007/s00401-020-02215-w.
 32. Ferrando R, Damian A. Brain SPECT as a biomarker of neurodegeneration in dementia in the era of molecular imaging: Still a valid option? *Front Neurol*. 2021 may;12:629442; DOI: 10.3389/fneur.2021.629442.
 33. Kadaszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005 ago 6;331(7512):321-7; DOI: 10.1136/bmj.331.7512.321.
 34. US Food and Drug Administration. Patient-focused drug development public workshop: incorporating clinical outcome assessments into endpoints for regulatory decision-making [Internet]. Diciembre, 2019. [citado 16 ago 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/132505/download>.
 35. Li DD, Zhang YH, Zhang W, *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2019 may 15;13(472); DOI: 10.3389/fnins.2019.00472.
 36. Salloway S, Sperling R, Fox NC, *et al.* Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014 ene 23;370(4): 322-33.

37. Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs Context*. 2021;10:2021-7-3; Disponible en: doi.org/10.7573/dic.2021-7-3 1 of 9 ISSN: 1740-4398.
38. Knopman DS, Jones D, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer's Dement*. 2020;17(4):696-701; Disponible en: doi.org/10.1002/alz.12213.
39. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, *et al*. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online jul 17, 2023. DOI:10.1001/jama.2023.13239.
40. Peña Y, Batista JF, Sosa S, *et al*. Brain Perfusion SPECT in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Recombining Human Erythropoietin with Low Content of Sialic Acid. *Annals of Clinical Case Reports Neurology*. 2022;7(2231). ISSN: 2474-1655.
41. [dataset]. MRC Cognition and Brain Sciences Unit. CamCAN Data Repository [Internet]. University of Cambridge; 2021 [citado 5 jul 2023]. Disponible en: <https://camcan-archive.mrc-cbu.cam.ac.uk//dataaccess/>
42. Frankó E. Joly O for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Evaluating Alzheimer's Disease Progression Using Rate of Regional Hippocampal Atrophy. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e71354; DOI: 10.1371/journal.pone.0071354
43. Ruangritchankul S, Chantharit P, Srisuma S, *et al*. Adverse Drug Reactions of Acetylcholinesterase Inhibitors in Older People Living with Dementia: A Comprehensive Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 sep 4;17:927-49. DOI: 10.2147/TCRM.S323387.
44. Pérez-Martínez DA. Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer: ¿realmente estamos ante un cambio en el pronóstico de la enfermedad? *Rev Neurol*. 2023; 76(6):185-88; DOI: 10.33588/rn.7606.2023055.
45. Couzin-Frankel J. Promising Alzheimer's therapies shrink brains. *Science*. 2023;380(6640):19. DOI: 10.1126/science.adi1220.

Recibido: 30/06/2024

Aprobado: 30/07/2024

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los sujetos del ensayo y a sus familiares y cuidadores que participaron en el estudio ATHENEA, así como a los investigadores que contribuyeron a la implementación del ensayo clínico, pero no participaron en el análisis, ni en la redacción de este artículo; miembros del Comité Independiente de Monitoreo de Datos y al Centro Coordinador Nacional de Ensayos Clínicos (CENCEC), quien dio seguimiento al desarrollo de la investigación.

A los colaboradores Lic. Danay López Brito, MSc. Anay Cordero Eiriz, Lic. Yolanda Álvarez Chávez, MSc. Madelín Rodríguez Morera, Dr. Nairim Vázquez Calvo, Lic. Mirelys Rodríguez Fonseca, Lic. Yaniuris González Martínez, Dr. María A. Ramos Ríos, Dr. Yosvany López Rodríguez. Dr. Mara Hernández García, MSc. Lázaro Madruga Sánchez, Dr. Dianelys Carmona Blanco, Lic. Julio E. Acosta Valdés, Lic. Miriam López Abreu, MSc. Deiry Amaro González, MSc. Olga L. Baños Carmona, Lic. Mariela Ortega Álvarez, MSc. Anay Cordero Eirez, Lic. Melany Betancourt Loza, MSc. Liana Padrón Menéndez, MSc. Elio Chávez Chávez, MSc. Isabel García Justin, MSc. Yaquelin Morgan Díaz, Lic. Moraima Charles, Ing. Ariel Viña González, Téc.

Mónica González Molina, Dr. Marianela de la C. Rodríguez Alfonso, Lic. Yeniley León Álvarez, Lic. Joe Michel López Inguanzo, MSc. Yanelis Acosta Ymas, Lic. Trinidad de los Ángeles Virués Alba, Lic. Laura Pérez Mayo, MSc. Karen León Arcia, Lic. Rubén Periche Leal, Téc. Adonisbel Valero Sánchez, Téc. Yoelvis César Pozo Burgos, Téc. Greysi Horta Carmona, Lic. Rodobaldo Quesada Pozo, MSc. Elvia Luz Sánchez Mendoza, DrC. Leonel A. Torres Aroche, MSc. Susana Romero Collado, Téc. María E. Rodríguez Alfonso, MSc. Alina Díaz Machado, MSc. Sonia Pérez Rodríguez, MSc. Carlos A. González Delgado, MSc. Laura Barrero Viera, Lic. Marlene David Baldo, Lic. Leidy Rojas Maceda, Lic. Maura Tamayo Rodríguez, Lic. María Isabel Pérez Reyes, Lic. Miguel González Solís, Téc. Evelyn Frías Ledesma, Téc. Gloria M. Rodríguez Gener, Téc. Nilda Montoya Calaz, DrC. Carmen E. Viada González, Téc. Yanela Santiesteban González, Téc. Yulianis Santiesteban González, Lic. Daymys Estévez Iglesias, Téc. Yoisbel G. Moreno Bermúdez, Téc. Maykel Hernández, Ing. Daylis Diaz Goire, MSc. Yisel Ávila Albuérne, Lic. Grisel García Martín, Dr. Clara Maritza Cuesta Torriente, Lic. Susana Díaz Hernández, Lic. Wendy Miranda Pérez, Lic. Olga M. Padrón Laborde, Lic. José Ramón Cabrera Cepero.

Conflictos de intereses

Kalet León Monzón, Tania Crombet Ramos, Teresita Rodríguez Obaya y Leslie Pérez Ruiz son empleados del Centro de Inmunología Molecular, institución que produce el NeuralCIM®. T. Rodríguez es uno de los autores de la patente "Eritropoyetina hiposialilada recombinante humana, métodos de purificación y usos terapéuticos de la misma" PCT US2022/0305084; Ningún otro autor tiene nada que revelar.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Saily Sosa, Nelky Urutía, Evelio González, Yamile Peña, Carmen Valenzuela, Leslie Pérez y Teresita Rodríguez

Curación de datos: Saily Sosa, Nelky Urutía, Evelio González, Yamile Peña, Ana Fernández, Zenaida M. Hernández, Carmen Valenzuela y Leslie Pérez

Análisis formal: Carmen Valenzuela y Leslie Pérez

Adquisición de fondos: Tania Crombet, Kalet León, Teresita Rodríguez, Leslie Pérez

Investigación: Saily Sosa, Giosmany Bringas, Nelky Urutía, Ana I. Peñalver, Danay López, Evelio González, Ariel Viña, Zenaida M. Hernández, Ana Fernández, Yamile Peña, Juan F. Batista, Leslie Pérez

Metodologías: Saily Sosa, Nelky Urutía, Evelio González, Zenaida M. Hernández, Ana Fernández, Yamile Peña, Carmen Valenzuela, Leslie Pérez, Teresita Rodríguez

Administración de proyecto: Teresita Rodríguez, Leslie Pérez

Recursos: Tania Crombet, Kalet León, Teresita Rodríguez, Leslie Pérez

Redacción-borrador original: Leslie Pérez, Carmen Valenzuela

Redacción-revisión y edición: Leslie Pérez, Carmen Valenzuela, Teresita Rodríguez, Tania Crombet, Kalet León

Ensayos clínicos

Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos: <https://rpcec.sld.cu>
Identificador: RPCEC00000232.

Financiamientos

La investigación fue financiada por el Centro de Inmunología Molecular (CIM) y el Ministerio de Salud Pública (MINSAP).

Cómo citar este artículo

Sosa S, Urrutia N, González E, Valenzuela C, Rodríguez T, Pérez L, *et al*. NeuroEPO plus (NeuralCIM®) en el síndrome clínico Alzheimer leve-moderado: ensayo clínico aleatorizado ATHENEA. *An Acad Cienc Cuba*

[internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(3):e1630. Disponible en:
<http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1630>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye

la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

