

Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer

Paulina Elizabeth Bombón Albán¹  , Johanna Vanessa Suárez Salazar² ,
Lennyn Estuardo Albán León³ 

Señor editor:


La hipótesis amiloide, que propone la acumulación del péptido β -amiloide (β A) en la sinapsis, es el factor clave de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA) (1) y esta ha sido la idea dominante en el campo de la investigación de la EA durante casi 30 años (1-2). Numerosos fármacos anti- β A que inhiben la producción, la agregación de β A o estimulan su eliminación, no han demostrado un beneficio clínico en ensayos sobre la EA a gran escala (3); por su parte, aducanumab, un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la EA temprana, ha mostrado su capacidad para reducir sustancialmente la carga de placa cerebral. Además, otros dos potentes anticuerpos monoclonales, como lecanemab y donanemab, han mostrado su capacidad de eliminar, de forma rápida y sustancial, las placas cerebrales y han producido recientemente resultados cognitivos y clínicos alentadores en personas con EA temprana (3-4).

Específicamente, lecanemab es un anticuerpo que se une a grandes agregados de β A solubles (protofibrillas) (5) y en el ensayo clínico de fase III en personas con EA temprana (CLARITY AD; NCT03887455) (6), lecanemab ralentizó un 27% el deterioro cognitivo después de administrarlo durante 18 meses. En el estudio se inscribieron 1795 participantes, de los cuales 898 fueron asignados para recibir lecanemab y 897 para placebo. En la escala de valoración clínica de la demencia: suma de casillas (CDR-SB, según sus siglas en inglés), tuvo una puntuación media al inicio de la valoración, aproximadamente de 3,2 en ambos grupos. El cambio medio se reportó y fue ajustado por mínimos cuadrados desde el inicio a los 18 meses, resultando un descenso a 1,21 con lecanemab y de 1,66 con placebo. Además, 698 participantes de un subestudio presentaron mayores reducciones de la carga β A con lecanemab que con placebo (diferencia -59,1 centiloides). El estudio demostró que lecanemab aminoró de forma importante el acúmulo de β A en el cerebro y también fue mejor que el placebo en los objetivos secundarios estudiados (escalas cognitivas y biomarcadores biológicos) (4).

Es necesario tener en cuenta a la apolipoproteína E (APOE), la cual en humanos tiene tres alelos: APOE ϵ 2 es menos común y reduce el riesgo de EA; APOE ϵ 3 es el más común; y APOE ϵ 4 está presente en aproximadamente el 20-25% de la población y aumenta el riesgo de EA clínica. En el ensayo CLARITY AD, el 69% de los participantes tenían al menos un alelo; el 53% eran heterocigotos y el 16% homocigotos. Los portadores de APOE ϵ 4 (especialmente los homocigotos) tuvieron un mayor riesgo de anomalías en la imagen, relacionadas con el amiloide, de forma sintomática y recurrente, por lo que se debe recomendar el genotipado APOE de todos los candidatos a tratamiento antes de iniciar la terapia con lecanemab (7).

Se debe considerar que lecanemab presentó problemas de seguridad durante el ensayo, el 12,6% (113/898) de los participantes tratados con lecanemab desarrollaron edema cerebral detectable mediante imágenes (1,7% del grupo de placebo), donde el 22% eran sintomáticos. Otro 17,3% (placebo 9%) experimentó hemorragia cerebral, casi siempre asintomática, y por el momento se desconocen los efectos a

- 1 Escuela de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Sede Ambato, Ambato, Ecuador
- 2 Unidad de Salud Mental, Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor, Quito, Ecuador
- 3 Servicio de Neuroradiología, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador

 **Correspondencia/Correspondence:** Paulina Elizabeth Bombón-Albán, avenida Manuelita Sáenz 180207, Ambato, Ecuador. Correo-e: drapaulinabombon@gmail.com

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 15 de enero, 2025
Revisado/Revised: 4 de febrero, 2025
Aceptado/Accepted: 10 de febrero, 2025
Publicado/Published online: 8 de abril, 2025

Citation/Citación: Bombón Albán PE, Suárez Salazar JV, Albán León LE. Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neurol Colomb*. 2025;41(2):e1938. <https://doi.org/10.22379/anc.v41i2.1938>



largo plazo; por último, el 6,9% (placebo 2,9%) experimentó eventos adversos lo suficientemente graves como para interrumpir el ensayo. El número de muertes en ambos grupos fue comparable durante el ensayo principal (lecanemab 6/898, placebo 7/897), pero se necesita más información sobre dos muertes informadas durante la extensión abierta del ensayo, donde ambos participantes sufrieron una hemorragia cerebral, posiblemente asociada con la toma de lecanemab junto con anticoagulantes o trombólisis (8).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, según sus siglas en inglés) aprobó lecanemab con base en los datos de ensayos de fase II que mostraron una reducción en las placas de β A, en pacientes en una etapa temprana (9). Además, lecanemab debería emplearse en pacientes con deterioro cognitivo leve causado por EA y demencia leve por EA diagnosticada, esto según los criterios clínicos del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA, según sus siglas en inglés) y la Asociación Alzheimer (AA) (9–10), quienes indican que se administre a dosis de 10 mg por kilogramo cada dos semanas. Otro dato importante es que este medicamento tiene un precio de 26 500 dólares por paciente al año; sin embargo, los sistemas de salud tendrían que proporcionar tomografías por emisión de positrones o punciones lumbares para determinar la elegibilidad para las infusiones quincenales del medicamento de forma indefinida e imágenes de resonancia magnética repetidas para monitorear eventos adversos (11), todo lo cual es complejo en varios países, incluso en aquellos con sistemas de salud con buenos recursos.

En resumen, lecanemab puede transformar la perspectiva del tratamiento para la EA, pero tardará algún tiempo para que los médicos consideren este tratamiento como eficaz en sus pacientes, principalmente en los portadores del gen APOE4, quienes podrían experimentar un mayor riesgo de efectos secundarios.

Dado que algunas evaluaciones utilizadas en el ensayo clínico CLARITY AD no se utilizan habitualmente en la práctica clínica en América Latina, es razonable definir el deterioro cognitivo leve y la EA leve con escalas validadas más utilizadas, como la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA, según sus siglas en inglés), el mini examen del estado mental (MMSE,

según sus siglas en inglés) y la escala de valoración clínica de la demencia (CDR, según sus siglas en inglés). Por otra parte, la neuroimagen estructural está bien establecida en el diagnóstico clínico y el uso de biomarcadores se está convirtiendo en parte de la rutina clínica.

En nuestro entorno, la mayoría de los médicos tienen experiencia limitada con lecanemab u otras terapias con anticuerpos monoclonales para la EA, por lo cual, la necesidad ahora es promover la enseñanza del médico sobre la EA. La evaluación cognitiva; el genotipado de APOE; la confirmación de amiloide mediante líquido cefalorraquídeo o tomografía por emisión de positrones; la detección y el manejo de anomalías en la imagen, relacionadas con el amiloide; las posibles reacciones a la infusión y la comunicación con el paciente son esenciales para el éxito del nuevo fármaco. Asimismo, es necesario anticiparse a los desafíos que pueden surgir con el uso de esta nueva terapia, donde se requerirá fortalecer los sistemas de salud de preparación clínica e institucional, necesarios para el uso de lecanemab y desarrollar e implementar protocolos para el manejo de eventos graves. La relación entre los pacientes candidatos a terapia y médicos es un elemento clave para el uso del medicamento, y los pacientes y sus cuidadores deberán comprender los beneficios, los daños potenciales y las necesidades de seguimiento para el tratamiento.

Contribución de los autores. Paulina Bombón: conceptualización, análisis formal, escritura (borrador original); Johanna Suárez: conceptualización, escritura (borrador original); Lennyn Albán: conceptualización, escritura (borrador original).

Implicaciones éticas. Los autores no tienen implicaciones éticas que declarar en la escritura o publicación de esta carta.

Financiación. Los autores declaran que la escritura o publicación de esta carta no recibió financiación.

Conflicto de intereses. Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar en la escritura o publicación de esta carta.

Uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de la presente carta al editor.

Declaración de datos. Los autores decla-

ran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con esta carta al editor se debe contactar a la autora de correspondencia.

Referencias

1. Weglinski C, Jeans A. Amyloid- β in Alzheimer's disease – front and centre after all? *Neuronal Signal*. 2023;7(1):NS20220086. <https://doi.org/10.1042/NS20220086>
2. Hunter P. The controversy around anti-amyloid antibodies for treating Alzheimer's disease: The European Medical Agency's ruling against the latest anti-amyloid drugs highlights the ongoing debate about their safety and efficacy. *EMBO Rep*. 2024;25(12):5227–31. <https://doi.org/10.1038/s44319-024-00294-4>
3. Imbimbo B, Ippati S, Watling M, Imbimbo C. Role of monomeric amyloid- β in cognitive performance in Alzheimer's disease: Insights from clinical trials with secretase inhibitors and monoclonal antibodies. *Pharmacol Res*. 2023;187:106631. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106631>
4. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
5. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson C, Reyderman L, Kanekiyo M, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01124-2>
6. Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, Chavan A, Zang Q. Long-term health outcomes of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling. *Neurol Ther*. 2022;11(2):863–80. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00350-y>
7. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):362–77. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.30>
8. Walsh S, Merrick R, Richard E, Nurock S, Brayne C. Lecanemab for Alzheimer's disease. *BMJ*. 2022;19:379:o3010. <https://doi.org/10.1136/bmj.o3010>
9. Mahase E. Alzheimer's disease: FDA approves lecanemab amid cost and safety concerns. *BMJ*. 2023;11:380:73. <https://doi.org/10.1136/bmj.p73>
10. Larkin HD. Lecanemab gains FDA approval for early Alzheimer Disease. *JAMA*. 2023;329(5):363. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.24490>
11. Kane M. Lecanemab therapy and APOE genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editores. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (Estados Unidos): National Center for Biotechnology Information; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605938/>