



EDITORIAL

Novedades farmacológicas en el Alzheimer

Pharmacological developments in Alzheimer's disease



Lecanemab tiene aprobada la indicación para el tratamiento del Alzheimer precoz y el deterioro cognitivo leve gracias a un único ensayo clínico¹ en el que las puntuaciones en la prueba utilizada no fueron clínicamente significativas, pero el 25% de los pacientes tuvieron efectos secundarios, con hasta un 9% de hemorragia cerebral sintomática y mayor porcentaje de edema cerebral. ¿Qué ha pasado? ¿y ¿por qué esta noticia es relevante para atención primaria?

El medicamento retira el amiloide cerebral, pero en el único ensayo clínico disponible disminuyó el test cognitivo ADAS-Cog en tan solo un punto¹, cuando donepezilo en su estudio en deterioro cognitivo leve disminuyó 2 puntos². El resultado principal de Lecanemab fue la disminución en tan solo medio punto en un test cualitativo cuyo mínimo resultado clínicamente relevante viene definido por un cambio de un punto (CDR-SB, puntuable de 0 a 18)³. En las mujeres su resultado en el test fue similar a placebo, según el análisis de subgrupos, publicado como un anexo en línea. En el estudio no había pacientes con menos de 12 años de escolaridad, ni personas mayores de 80 años.

Lecanemab se ha aprobado por procedimiento de urgencia por la FDA sin estudiar su reproducibilidad (¿y si los resultados son debidos a factores no incluidos en el estudio de esa muy concreta población?) a pesar de los antecedentes de otros medicamentos anti-amiloide ya retirados que a pesar de barrer el amiloide cerebral no consiguieron mejorar al paciente (crenezumab, gantenerumab, solanezumab, vacunas anti-amiloide, «lavados» de amiloide en LCR).

Por primera vez hemos puesto un medicamento a disposición de los pacientes, no por lo que hace, sino por si acaso a la larga hace algo. Lo que sí ha demostrado lecanemab es reducir el amiloide cerebral de forma significativa, clara e indiscutible^{1,4}. Por tanto, el razonamiento para utilizarlo es que si reduce el amiloide, y en un año reduce un punto en el test cognitivo, es esperable que, de seguir así, reduciendo puntos año tras año mejore y frene el Alzheimer. Lo que sucede es que no sabemos si la eliminación de las placas conllevará una mejora en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esta hipótesis está muy lejos de ser demostrada.

En todo caso supone una hipótesis de trabajo para un estudio longitudinal, y no es asumible en ningún caso con los pobres resultados obtenidos hasta el momento. Otra hipótesis alternativa, ya que lecanemab limpió de amiloide y solo consiguió un resultado mediocre en los test, es que esta disminución de medio punto sea en realidad su efecto techo, esto es, que el medicamento haya llegado a su máxima acción al reducir un punto el ADAS-Cog, y esta sea toda la mejoría que se obtenga en el futuro con él. Esta otra hipótesis también podría haber sido contrastada con un estudio a largo plazo, que, de haberse requerido por las agencias reguladoras en 2023, en lugar de aprobar el medicamento con tanta urgencia, probablemente ahora nos ofrecería respuestas y no incertidumbre.

Sin embargo, hemos abrazado una hipótesis no demostrada (que en el futuro la mejoría seguirá una curva aumentada y progresiva), con un medicamento que produce efectos secundarios graves en los pacientes, no lo olvidemos, aun útiles para las actividades básicas de su vida diaria, con deterioro cognitivo leve, de los que no todos pasarán a Alzheimer según los criterios clínicos actuales.

Para empezar lecanemab para el Alzheimer curiosamente no puede darse en los pacientes con mayor riesgo de Alzheimer: los que tienen doble alelo apoE4 genéticamente. Esto es así porque el riesgo de microhemorragia y macrohemorragia cerebral alcanza el 10% al tratarlos con lecanemab⁵. Una de las muertes durante el ensayo clínico se produjo en un paciente en tratamiento con anticoagulante⁶, por lo que pacientes con anticoagulantes o en riesgo de recibirlos (antecedentes de ictus, riesgo de embolia pulmonar o cardiopatía isquémica) no deberían recibirlo, con dudas razonables en pacientes con arritmias y fibrilación auricular⁷.

Los pacientes homocigotos para el alelo APOE ε4 presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar edema y microhemorragias cerebrales, que eufemísticamente el laboratorio llama anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA) al ser tratados con lecanemab. En concreto un 32% de *edema cerebral*, en homocigotos vs. un

5,4% en no portadores de apoE. Los heterocigotos tienen un riesgo no despreciable del 10%. Las *hemorragias cerebrales* en homocigotos suben a casi el 40%, y también se dan en heterocigotos (un 14%) lo destacable es que también en los pacientes no portadores del alelo apoE las microhemorragias cerebrales con imagen de cerebro apolillado típica se dan en un 11,9%. Por ello, se recomienda realizar pruebas genéticas para determinar el estado de APOE ε4 antes de iniciar el tratamiento con lecanemab. Se produjeron 3 muertes relacionadas con el tratamiento con lecanemab en la fase abierta del ensayo CLARITY-AD, atribuibles a macrohemorragias cerebrales y una en el grupo placebo. De igual manera, en el ensayo de fase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 se produjeron tres muertes atribuibles a edema y hemorragia cerebral (ARIA) grave causada por donanemab, recientemente autorizado por la FDA, y de momento no disponible en Europa.

Bajo la hipótesis de que frena el Alzheimer, la segunda falsa conclusión es que, si el fármaco frena la enfermedad, cuanto antes lo demos, mejor: la detección del Alzheimer precoz vuelve a estar encima de la mesa y así mismo los partidarios del screening poblacional, que hasta el momento no estaba indicado por no poder ofrecer nada a los pacientes con Alzheimer precoz, el argumento que ahora se preconiza es la posible disponibilidad futura de fármacos modificadores de la enfermedad.

Consecuentemente, en la última reunión de una de las 2 sociedades de Alzheimer internacionales, se han cambiado los criterios diagnósticos de Alzheimer⁸, que se podrá diagnosticar en personas sin síntomas, completamente sanos, a través de un análisis en sangre capilar que, por cierto, ya está en el mercado.

La Alzheimer's Association Work Group redefinió el diagnóstico de Alzheimer en 2024, tal como dicen en su artículo, dada la aparición de nuevos fármacos que barren el amiloide. «La EA se define por sus hallazgos neuropatológicos únicos; por lo tanto, la detección del cambio neuropatológico de la EA mediante biomarcadores es equivalente a diagnosticar la enfermedad. Los síntomas son un resultado del proceso de la enfermedad y no son necesarios para diagnosticar la EA». Esto es tanto como decir que el paciente con colesterol elevado en realidad tiene una cardiopatía isquémica preclínica y no un factor de riesgo. Solo que no se han visto edema cerebral y microhemorragias con las estatinas. Una de las 2 asociaciones internacionales de Alzheimer, se negó a firmar este documento, pero tampoco se atrevió a contradecirlo. Bajo esta perspectiva, un resultado anormal del biomarcador Core 1 sería suficiente para establecer un diagnóstico de la EA, para informar de la toma de decisiones clínicas a lo largo del continuo de la enfermedad en una persona completamente sana. Ya se está llevando a cabo un estudio en lecanemab en los pacientes sanos para preconi-zarlo como preventivo del Alzheimer en las personas sanas con marcadores positivos.

Y estos marcadores ya están en el mercado. Su precio en la medicina privada en nuestro país está en torno a los 120 €, bastante asequible. La tau fosforilada 217 (pTau217) parece el marcador más robusto. Este marcador ha diferenciado bien en estudios de casos control entre sanos y Alzheimer con apoE positiva. Ante esto, la Sociedad Española de Neurología ha advertido sobre el uso indiscriminado de biomarcadores para diagnosticar la EA⁹. Aunque

es una herramienta prometedora, siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la situación clínica del paciente. Su uso puede comenzar en unidades especializadas, pero debe ir acompañado de investigación continua. Aún faltan datos para que puedan utilizarse de forma general en neurología o en atención primaria. No se recomienda usar biomarcadores en las personas sin síntomas, en programas de cribado poblacional o como pruebas directas al consumidor. Para hacer un cribado masivo serían necesarias pruebas muy sensibles, específicas, baratas, disponibles y, sobre todo, contar con un tratamiento que realmente modifique el curso de la enfermedad. También hay que tener en cuenta el impacto psicológico que puede tener comunicar un resultado positivo. Hoy por hoy no se cumplen estas condiciones, por lo que no se recomienda usar biomarcadores en sangre para el cribado de las personas asintomáticas, salvo en el contexto de una investigación. Igualmente, en nuestros tiempos convivirán los diagnósticos de Alzheimer en nuestros pacientes sanos con biomarcadores positivos con la más lógica definición de que la EA es un diagnóstico clínico-patológico, lo que significa que requiere tanto resultados positivos en las pruebas de biomarcadores como la presencia de síntomas cognitivos que afecten a la vida diaria¹⁰. Recordemos los estudios de los años noventa, con muestras poblacionales sanas: En 1986 apareció un estudio en cadáveres donde el 70% de los pacientes sanos con vida normal tenían placas a nivel cerebral¹¹. Otro estudio detectó placas en pacientes de 100 años cognitivamente funcionales. La teoría de que el que tiene placas o tiene Alzheimer o lo tendrá en el futuro choca con este techo de edad de 100 años en los pacientes sanos¹².

En Europa, lecanemab está aprobado para los pacientes mayores de 60 años con quejas de memoria y leve afectación de la vida diaria y test cognitivos con puntuaciones por encima de MMSE 24, que tienen una o ninguna copia de apoE4, y un marcador positivo en punción LCR o bien de PET. Requiere de administración intravenosa (se están ensayando formulaciones subcutáneas) y seguimiento con resonancia magnética para detectar edema y microhemorragias al menos inicialmente. Los pacientes deben llevar una tarjeta por si tienen un evento grave estar alertas del uso contraindicado de anticoagulantes. No posee antídoto y su vida media es aproximadamente de una semana, pudiéndose tratar con corticoides de forma experimental. La mayoría de los efectos secundarios son al inicio del tratamiento y la dosis dependiente, y las unidades de emergencias deben estar alerta para en ningún caso equivocarse y considerarlo un ictus, ya que anticoagular estos pacientes puede ser mortal. El 32% de los pacientes con doble apoE tratados tendrán un edema y el 17% una imagen en cerebro apolillado típica de la microhemorragia cerebral. Los efectos graves son del 9% en este subgrupo. Esto conlleva que antes de tratar haya que determinar los alelos apoE del paciente para excluir a los que más riesgo tienen de Alzheimer.

¿Y donanemab? Donanemab ha sido recientemente aprobado por la FDA. En un ensayo clínico⁴, no encontró diferencias en el CDR-SB ni en la escala ADAS-Cog respecto de placebo, pero sí en el test iADRS que va de 0 a 146 puntos. El cambio respecto al valor basal en la puntuación iADRS a las 76 semanas fue de -6,86 con donanemab y de -10,06 con placebo (diferencia: 3,20; intervalo de confianza [IC] del

95%: 0,12-6,27; $p=0,04$). El cambio clínicamente significativo en esta escala es de 9 puntos. Va acompañado de riesgo relevante de ARIA, por lo que requiere selección cuidadosa del paciente y monitorización con resonancia cerebral. No está aprobado por la agencia europea.

Por cierto, el ejercicio aeróbico mejoró la función cognitiva según el mismo ADAS-Cog¹³. Un metaanálisis reciente mostró que una intervención con ejercicio de duración superior a 16 semanas y más de 30 min por sesión mejoró las puntuaciones de la escala ADAS-Cog en los pacientes con EA. El ejercicio aeróbico superior a 16 semanas, con más de 3 intervenciones semanales de 30 a 50 min por intervención, mejora la calidad de vida en pacientes con EA. Los resultados varían según los estudios. En un estudio en pacientes con deterioro cognitivo leve de intervención lo que mostró mejores resultados fue la combinación de ejercicio físico y actividad cognitiva¹⁴. Con 555 pacientes a 12 meses, se observó una mejora significativa en las puntuaciones de la escala ADAS-Cog con el ejercicio. La mejora promedio fue de 3,04 puntos con un IC del 95%: 2,77-3,31. Hay numerosos estudios al respecto todos con resultados positivos, por lo que el ejercicio (físico y mental) es la actividad más eficaz que recomendar a nuestros pacientes con deterioro ligero.

En resumen, la aprobación de lecanemab con tan solo un ensayo clínico y no a largo plazo ha conllevado una serie de interrogantes que se intentan resolver sin la participación de los datos y los estudios controlados, sino basándonos en la posibilidad de una mejora a largo plazo que, ni se ha demostrado, ni se ha confirmado en otros eliminadores de placa amiloide. Secundario a esto se ha cambiado la definición de Alzheimer para su diagnóstico en sanos con marcadores positivos. Cualquier hipótesis terapéutica, por prometedora que parezca, debe ser evaluada rigurosamente mediante ensayos clínicos controlados y no trasladada de forma prematura a la práctica clínica habitual. No es éticamente aceptable que se pretenda validar una intervención a costa de la seguridad de los pacientes con deterioro cognitivo leve, quienes, por definición, aún conservan funcionalidad en su vida diaria. El principio de *primum non nocere* debe prevalecer, especialmente cuando los beneficios clínicos demostrados son inciertos o marginales.

Bibliografía

1. 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;388:9–21, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
2. Crane PK, Doody RS. Donepezil treatment of patients with MCI: A 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2009;73:1555–61, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd6c25>.
3. Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review. *Alzheimers Dement*. 2024;20:3352–63, <http://dx.doi.org/10.1002/alz.13770>.
4. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al., TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in

- Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330:512–27, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.13239>.
5. Foley KE, Wilcock DM. Three major effects of APOE^{ε4} on Aβ immunotherapy induced ARIA. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1412006, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2024.1412006>.
 6. Sabbagh M, van Dyck CH. Response to: Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med*. 2023;388:480, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2215907>.
 7. Ko D, Pascual-Leone A, Shah SJ. Use of Lecanemab for Patients With Cardiovascular Disease: The Challenge of Uncertainty. *JAMA*. 2024;331:1089–90, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.2991>.
 8. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20:5143–69, <http://dx.doi.org/10.1002/alz.13859>.
 9. Suárez-Calvet M, Abdelnour C, Alcolea D, Mendióroz-Iriarte M, Balasa M, Morenas-Rodríguez E, et al. por el Grupo de trabajo en biomarcadores en sangre del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Biomarcadores en sangre para la enfermedad de Alzheimer: posicionamiento y recomendaciones de uso del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2024.08.002>.
 10. Alom Poveda J, Baquero M, González-Adalid Guerreiro M. Estado evolutivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que acuden a la consulta especializada en España. Estudio EACE [Clinical stages of patients with Alzheimer disease treated in specialist clinics in Spain. The EACE study]. *Neurología*. 2013;28:477–87. Spanish, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.10.003>.
 11. Martí-Juan G, Sanroma-Guell G, Cacciaglia R, Falcon C, Operto G, Molinuevo JL, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; ALFA Study. Nonlinear interaction between APOE $\epsilon 4$ allele load and age in the hippocampal surface of cognitively intact individuals. *Hum Brain Mapp*. 2021;42:47–64, <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.25202>.
 12. Giannakopoulos P, Hof PR, Vallet PG, Giannakopoulos AS, Charnay Y, Bouras C. Quantitative analysis of neuropathologic changes in the cerebral cortex of centenarians. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19:577–92, [http://dx.doi.org/10.1016/0278-5846\(95\)00103-3](http://dx.doi.org/10.1016/0278-5846(95)00103-3).
 13. Yang L, Yuan Z, Peng C. Effects of aerobic exercise on cognitive function and quality of life in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2025;15, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2024-090623>, e090623.
 14. Montero-Odasso M, Zou G, Speechley M, Almeida QJ, Liu-Ambrose T, Middleton LE, et al., Canadian Gait and Cognition Network. Effects of Exercise Alone or Combined With Cognitive Training and Vitamin D Supplementation to Improve Cognition in Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6, e2324465.

María Jesús González Moneo
Grupo de Neurología semFYC
Correo electrónico: mgmoneo@salud.madrid.es