



Lecanemab como tratamiento en el deterioro cognitivo de pacientes con Alzheimer

Lecanemab as a treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease

Stephanie Hernández Durán,^{*,‡} Militza Jakeline Gómez Ceja*

Citar como: Hernández DS, Gómez CMJ. Lecanemab como tratamiento en el deterioro cognitivo de pacientes con Alzheimer. Acta Med GA. 2025; 23 (2): 154-159. <https://dx.doi.org/10.35366/119479>

Resumen

Introducción: la enfermedad de Alzheimer (EA) se define como un trastorno neurodegenerativo caracterizado por acumulación de placas beta amiloide a nivel cerebral, lo cual ocasiona alteraciones histopatológicas y se manifiesta, principalmente, en el deterioro cognitivo (DC). **Objetivo:** evaluar el efecto de lecanemab sobre el DC en pacientes con EA. **Material y métodos:** metaanálisis de artículos originales que evaluaron el DC durante los periodos de intervención con placebo y lecanemab. **Resultados:** la muestra global incluyó 5,069 sujetos. El tiempo de intervención fue de 12 y 18 meses, administrando dosis de 10 mg/kg de lecanemab cada dos semanas. **Conclusión:** se demostró que una dosis de 10 mg/kg reduce de manera significativa el DC en pacientes con EA, observándose resultados más favorables a 18 meses en comparación con los 12 meses de tratamiento.

Palabras clave: Alzheimer, deterioro cognitivo, péptido beta amiloide, anticuerpos monoclonales, lecanemab.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is defined as a neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of beta-amyloid plaques in the brain, resulting in histopathological alterations, manifesting mainly as cognitive dysfunction (CD). **Objective:** to assess the efficacy of Lecanemab on CD in patients with AD. **Material and methods:** a meta-analysis of original research articles evaluating CD during intervention periods with placebo and lecanemab was conducted. **Results:** the global sample comprised 5,069 subjects. The intervention duration was 12 and 18 months, with 10 mg/kg of lecanemab administered biweekly. **Conclusion:** a dose of 10 mg/kg significantly reduced CD in patients with AD, with more favorable outcomes observed at 18 months compared to 12 months of treatment.

Keywords: Alzheimer, cognitive dysfunction, amyloid beta-peptides, monoclonal antibodies, lecanemab.

Abreviaturas:

DC = deterioro cognitivo
EA = enfermedad de Alzheimer
IgG1 = inmunoglobulina gamma 1

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se estima que aproximadamente 5.8 millones de personas alrededor del mundo padecen enfermedad de Alzheimer (EA), y se espera que dicha cifra aumente hasta 13.8 millones hacia 2060.¹ Estos datos asumen, ade-

más de una mayor prevalencia, también el aumento en la mortalidad, particularmente en mujeres. La EA se define como un padecimiento neurodegenerativo progresivo que se caracteriza inicialmente por un deterioro cognitivo (DC), de función y comportamiento en los individuos que la presentan.² Se origina debido a un daño a nivel neuronal que afecta principalmente las áreas implicadas en las funciones de memoria, lenguaje y razonamiento,³ lo cual explica sus manifestaciones clínicas. A partir de lo anterior es fácil comprender que dicho padecimiento consista en una de las principales causas de trastornos neurocognitivos del adulto.

* Estudiante en Medicina de la Universidad de Durango campus Chihuahua. México.

‡ ORCID: 0009-0007-6140-2432

Correspondencia:

Stephanie Hernández Durán
Correo electrónico: uni31020@gmail.com



El DC es un síndrome clínico caracterizado por pérdida o disminución significativa de las funciones mentales (memoria, comprensión, cálculo, juicio, personalidad, reconocimiento visual e incluso la conducta).⁴ Actualmente el DC se determina por diversas pruebas de valoración cognitiva (foto test, *Mini-Mental State Examination*, Folstein/Lobo, *Clinical Dementia Rating*).⁵ Destaca la escala suma de cajas del *Clinical Dementia Rating* (CDR-sb) que presenta una alta sensibilidad en la detección de cambios cognitivos que pruebas con normas interindividuales. Consiste en una entrevista semiestructurada realizada al paciente (previamente se entrevista al responsable del individuo, con el propósito de confirmar las habilidades cognitivas) para medir cualitativamente los cambios sociales, conductuales y funcionales del paciente.⁶ Las pruebas de neuroimagen (tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear), estudios básicos de laboratorio complementarios (hemograma, iones, glucemia, función renal y hepática, vitamina B12 y ácido fólico, serología luética, serología del VIH) ayudan a determinar la organicidad y etiología de la EA.

Se estima que 5% de los casos, particularmente en aquéllos con sintomatología de aparición a edades tempranas, está relacionado a mutaciones ocasionadas en los genes de la proteína precursora amiloide (presenilina 1 y 2).⁷ Estas mutaciones serían las responsables de una serie de eventos que culminan con la aparición de placas seniles extracelulares de péptido β -amiloides y ovillos neurofibrilares intracelulares por acumulación de proteína tau hiperfosforilada.⁸ Los mencionados biomarcadores, a la par de la clínica neurológica característica, podrían resultar útiles al momento de integrar el diagnóstico definitivo.⁹

La meta principal consiste en obtener un diagnóstico precoz, para de este modo lograr retrasar la progresión y mejorar la calidad de vida tanto de las personas con la enfermedad como de sus cuidadores. Actualmente existen diversas opciones farmacológicas, destacando los anticolinesterásicos y la memantina, que habitualmente pueden emplearse de forma inicial, según sea el caso.¹⁰ El lecanemab,

un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) humanizado dirigido contra formas solubles e insolubles agregadas del B-amiloides, fue recientemente aprobado en Estados Unidos para su uso en pacientes con DC leve, es una alternativa a la terapéutica tradicional con resultados prometedores.¹¹

Debido a que detiene la progresión de la enfermedad, su uso en fases tempranas ofrece a los pacientes una mejor calidad de vida por un mayor tiempo.

En el presente trabajo presentamos un análisis de la bibliografía disponible respecto al uso de lecanemab.

MATERIAL Y MÉTODOS

Base de datos: para la elaboración de esta revisión sistemática se utilizaron las bases de datos de ScienceDirect y los motores de búsqueda PubMed y SpringerLink.

Descriptores: para la definición de los descriptores se utilizó el tesauro *Medical Subject Headings* (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), los cuales fueron; 1) Alzheimer, 2) *Cognitive Dysfunction* y 3) *Amyloid beta-Peptides*.

Con base en la búsqueda de artículos semejantes se determinaron las siguientes palabras claves: 1) *Monoclonal antibodies*, 2) Lecanemab.

Combinaciones: se crearon cinco combinaciones de búsqueda con base en los descriptores y palabras claves mencionadas anteriormente, éstas se muestran en la [Tabla 1](#).

Criterios de selección: como criterios de inclusión empleados en esta revisión se consideraron: 1) artículos originales; 2) artículos en inglés; 3) estudios donde se haya aplicado lecanemab; 4) la población del estudio sean personas con Alzheimer; 5) personas con Alzheimer en etapa 1 de deterioro cognitivo; y 6) estudios donde se haya medido el deterioro cognitivo.

Como criterios de exclusión se consideró: 1) personas que presenten otro diagnóstico de trastorno cognitivo.

Estrategias de búsqueda: una vez establecidas las combinaciones y las bases de datos, se implementó la

Tabla 1: Combinaciones y resultados de búsqueda por bases de datos.

	Combinaciones	PubMed	ScienceDirect	SpringerLink
1	Alzheimer, Lecanemab	253	380	195
2	<i>Cognitive Dysfunction</i> , Alzheimer, Lecanemab	22	58	25
3	<i>Monoclonal antibodies</i> , Alzheimer	658	736	580
4	<i>Amyloid beta-Peptides</i> , <i>Monoclonal antibodies</i>	0	385	17
5	<i>Amyloid beta-Peptides</i> , lecanemab	89	52	6
	Total de artículos (N = 3,456)	1,022	1,611	823

búsqueda de artículos. Se consideró como artículo potencial aquéllos en donde su título tuviera semejanza con el objetivo del presente estudio. Para la elección de artículos seleccionados se consideraron aquéllos que cumplieran en su totalidad con los criterios de inclusión.

Todos los autores llevaron a cabo la búsqueda en bases de datos específicas, cuando existió alguna duda sobre la selección de un artículo este se discutió con todos los investigadores.

La búsqueda se realizó entre el 7 de marzo de 2024 al 29 de abril de 2024.

Para la combinación 3 en la base de datos ScienceDirect se emplearon los siguientes filtros; año (2023-2024), idioma (*English*) y tipo de artículo (*research articles*), en la combinación 3 y 5 en las bases de datos de PubMed y SpringerLink se aplicó el filtro de cinco años (2019-2024).

Datos a extraer: de los artículos seleccionados se consideraron los datos de: autor, año, tamaño de muestra, duración de la intervención, característica de la población, resultados de media y desviación estándar de los test utilizados para la medición del deterioro cognitivo (ADAS-cog, ADCOM, CDR-SB) durante los periodos de intervención con placebo y lecanemab, y conclusiones del autor.

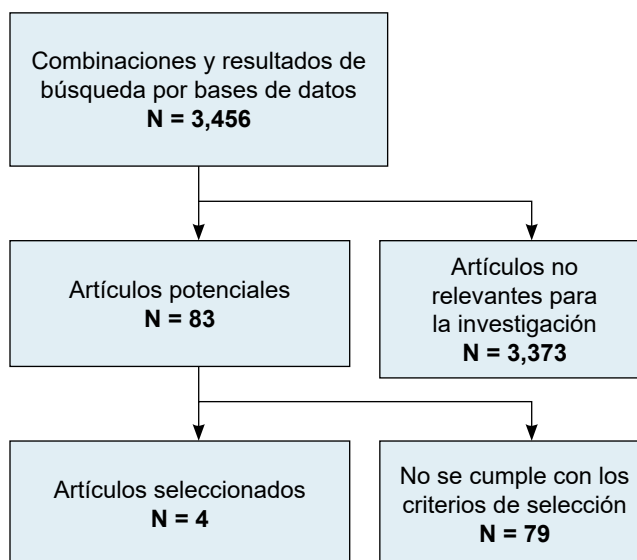
Análisis de datos: se utilizó el *software* REvMan versión 5.4.1 para analizar los datos obtenidos. Se trabajó a un nivel de confianza de 95% con base en el indicador de heterogeneidad, si el resultado obtenido fuese superior a 50% se consideró efectos aleatorios, si era inferior se tomó en cuenta para efectos fijos. Debido a que en todos los estudios se utilizaron distintas unidades de medida, se utilizó std mean difference.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 3,456 resultados de búsqueda utilizando las combinaciones y bases de datos descritas anteriormente (*Tabla 1*), de los cuales se consideraron como artículos potenciales 83. Se seleccionaron cuatro artículos luego de aplicar los criterios de exclusión y selección. De forma aleatoria se les asignó un ID que va desde A1 a A4. En la *Figura 1* se presenta el diagrama de flujo de selección de los artículos.

Características de los estudios: dos de los artículos seleccionados (A1, A2) presentaron una antigüedad entre 2021 y 2022, mientras que la antigüedad de A3 y A4 es menor a un año (2023), se calcula una muestra global de 5,069. El tiempo de intervención fue 12 meses en un artículo, mientras que el resto fue de 18 meses, un estudio manejó dosis de 5 mg de lecanemab cada dos semanas (A3), mientras tanto tres estudios utilizaron 10 mg de lecanemab bisemanal. Las características de los estudios seleccionados se aprecian en la *Tabla 2*.

Figura 1: Diagrama de combinaciones, artículos potenciales y seleccionados.



Efecto de lecanemab sobre el deterioro cognitivo: con base en el metaanálisis realizado se encontró un tamaño de efecto en los resultados de la aplicación de lecanemab 10 mg bisemanal con una duración de 18 meses de $Z = 2.55$ ($p = 0.01$) como se observa en la *Figura 2*; sin embargo, al disminuir la duración a 12 meses los hallazgos obtenidos fueron ligeramente menores con resultados de $Z = 2.49$ ($p = 0.01$) (*Figura 3*).

CONCLUSIÓN

El objetivo del presente estudio consiste en evaluar el efecto del lecanemab sobre el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer, observando así que al utilizar dosis de 0 10 mg/kg existe una reducción del deterioro mental. Se emplearon dos duraciones distintas en la intervención, 12 o 18 meses, en los cuales se puede identificar que la durabilidad que obtuvo mayor significancia en esta intervención fueron 12 meses de lecanemab, independientemente de la dosis administrada; sin embargo, los autores Berry DA y colaboradores (A3) y Cohen S y su equipo (A4) en sus literaturas mencionan que los resultados pudieron haber tenido un beneficio significativo respecto al fármaco si la intervención tuviera una duración mayor a 18 meses.

Con respecto al tamaño de muestra en los estudios analizados, se observa que los artículos con una población más amplia son aquellos en los que los resultados no alcanzan significancia estadística. Asimismo, se destaca la utilización de diversas escalas de medición para el deterioro cognitivo, como CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale

Tabla 2: Datos a extraer.

ID	Autor	Año	N	Características	Duración de intervención (meses)	Características de intervención	Indicador en deterioro cognitivo	Pre-placebo Media $\pm$ DE	Post-lecanemab Media $\pm$ DE
A1	van Dyck CH, et al ¹²	2022	1,566	Pacientes de 50-90 años con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer	18	Lecanemab intravenoso: 10 mg por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas o placebo	CDR-SB ADAS-Cog14 ADCOMS	1.66 $\pm$ 0.22 5.58 $\pm$ 0.83 0.214 $\pm$ 0.235	1.21 $\pm$ 0.22 4.14 $\pm$ 0.83 0.164 $\pm$ 0.235
A2	Swanson CJ, et al ¹³	2021	854	Pacientes de 50-90 años con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer	12	10 mg/kg cada dos semanas	ADCOMS ADAS-Cog14 CDR-SB	9.122 $\pm$ 1.169 2.933 $\pm$ 0.548 1.311 $\pm$ 0.127	5.653 $\pm$ 1.559 2.597 $\pm$ 0.777 1.357 $\pm$ 0.219
A3	Berry DA, et al ¹⁴	2023	854	Pacientes con Alzheimer	18	5 mg/kg cada dos semanas 10 mg/kg cada dos semanas	ADCOMS	0.172 $\pm$ 0.03 0.172 $\pm$ 0.03	0.165 $\pm$ 0.039 0.126 $\pm$ 0.035
A4	Cohen S, et al ¹⁵	2023	1,795	Personas de 50-90 años de edad con un diagnóstico de deterioro cognitivo leve	18	Lecanemab intravenoso 10 mg/kg cada dos semanas	CDR-SB	3.22 $\pm$ 1.343	3.17 $\pm$ 1.34

Sum of Boxes), ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale) y ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score), de las cuales en este metaanálisis se encuentran datos significativamente mayores en las escalas ADAS-cog a diferencia del resto.

El autor Markku Kurkinen¹⁶ habla sobre una limitación que presenta van Dyck CH y su equipo (A1) en el artículo empleado, se menciona como en la medición de APOE4, gen desencadenante de la enfermedad de Alzheimer, los datos son interpretados de manera equivocada dando así mediciones negativas en factores importantes como la población de mujeres en su estudio (A1), las cuales sabemos tienen una mayor prevalencia en esta enfermedad, este fallo en los valores genera una disminución en la escala CDR-SB (Figura 2), por lo que podría explicar los valores irrelevantes. Los autores van Dyck CH y colaboradores (A1) y Swanson CJ y su grupo (A2) mencionan cómo el tratamiento con lecanemab independientemente de la dosis o la duración de la intervención tiene una mayor disminución en todos los estadios del deterioro cognitivo, cuando el diagnóstico de Alzheimer es preciso y oportuno mediante una medición de APOE4 y una PET (tomografía por emisión de positrones); por lo tanto, resulta crucial la identificación de aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la administración de este fármaco, ya que el autor Tahami Monfared AA¹⁷ en su literatura expone cómo al utilizar la intervención en un entorno simulado se observa que los años de vida de los pacientes con la enfermedad aumenta en un 0.73, vida ajustados por calidad del enfermo con aumento de 0.75. Además, también se demostró cómo se reduce la pérdida de vida ajustada a calidad en los cuidadores en un 0.03.

Los efectos adversos reportados en Varadharajan¹⁸ demuestran cómo el uso de lecanemab está asociado con la aparición de ARIA-E (amyloid related imaging abnormalities as brain edema or effusion) o ARIA-H (amyloid related imaging abnormalities as hemorrhage), los cuales son las reacciones adversas más presentadas en el tratamiento con el fármaco como se señala en el estudio de van Dyck CH y su equipo (A1), del mismo modo es posible que se presenten síntomas como náuseas, confusión mental, vómitos, cefaleas, temblores y alteraciones en la marcha, los cuales fueron identificados con frecuencia en los primeros tres meses de la intervención, encontrando que la asociación estaba dada por dosis específica; sin embargo, Varadharajan no presenta la información en su literatura. Asimismo, se menciona la relación entre el gen APOE4 y la posibilidad de sufrir un ARIA al administrar una dosis mayor.

Una de las principales limitaciones de este estudio radicó en la ausencia de escalas para la medición de la calidad metodológica de los estudios seleccionados. Además, se destaca la escasez de literatura disponible sobre el uso del

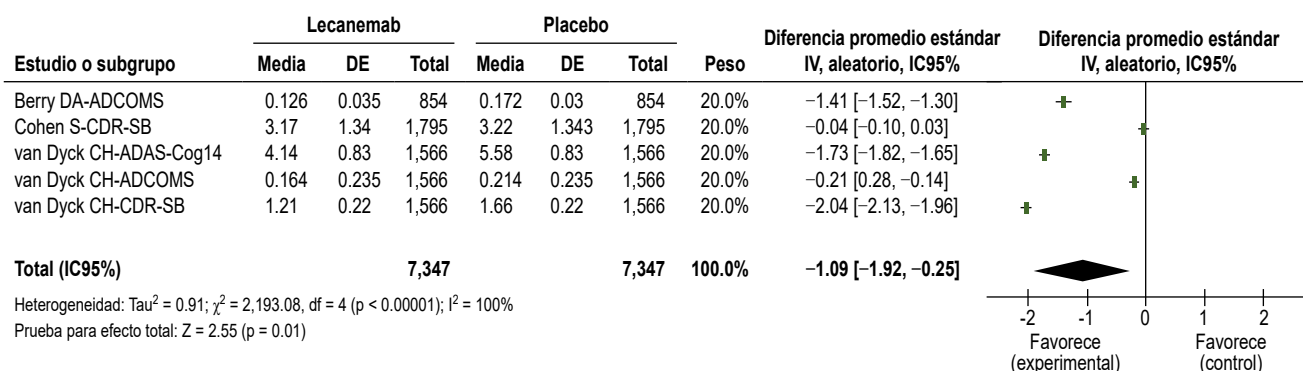


Figura 2: Forest Plot Std Mean Difference, aleatorizado con lecanemab y placebo a 10 mg bisemanal con una intervención de 18 meses.

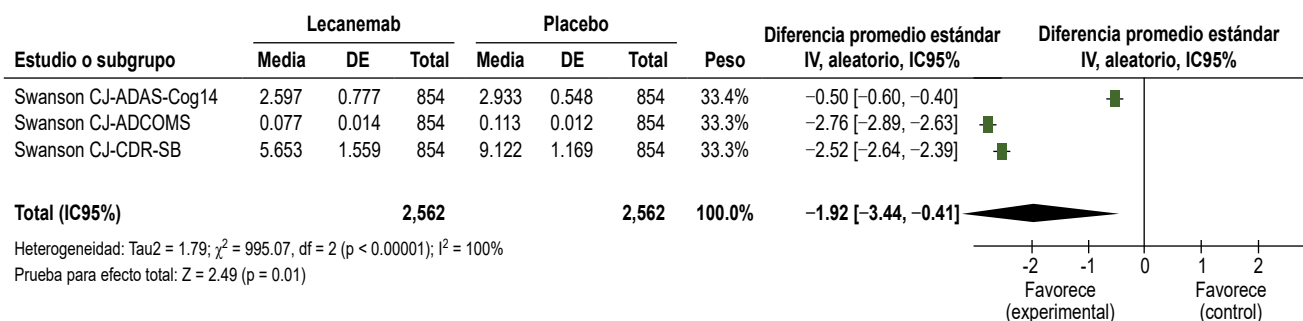


Figura 3: Forest Plot Std Mean Difference, aleatorizado con lecanemab y placebo a 10 mg bisemanal con una intervención de 12 meses.

lecanemab en el deterioro cognitivo. Es relevante señalar también que una restricción significativa fue la falta de artículos abiertos.

Las futuras líneas de investigación sobre el uso de lecanemab en pacientes con deterioro cognitivo deberían centrarse en aumentar la duración de la intervención con el fármaco y su dosis con el propósito de integrar este anticuerpo monoclonal a las guías de práctica clínica (GPC) como una opción terapéutica.

El uso de lecanemab a una dosis de 10 mg/kg demuestra una disminución significativa en el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer, observándose resultados más favorables a 18 meses de intervención.

REFERENCIAS

- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (4): 1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016.
- Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M et al. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Adv Lab Med.* 2020; 2 (1): 27-50. doi: 10.1515/almed-2020-0090.
- Beata BK, Wojciech J, Johannes K, Piotr L, Barbara M. Alzheimer's disease-biochemical and psychological background for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (2): 1059. doi: 10.3390/ijms24021059.
- Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2012. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/144GRR.pdf>
- McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, 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. doi: 10.1186/s13195-022-01124-2.
- Custodio N, Becerra-Becerra Y, Alva-Díaz C, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E et al. Validación y precisión de la escala de deterioro global (GDS) para establecer severidad de demencia en una población de Lima. *CES Med.* 2017; 31 (1): 14-26. doi: 10.21615/cesmedicina.31.1.2.
- Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 24 (1): 107. doi: 10.3390/ijms24010107.
- von Bernhardi MR. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2005; 43 (2): 123-132. doi: 10.4067/s0717-92272005000200005.
- Guzman-Martínez L, Calfío C, Farias GA, Vilches C, Prieto R, Maccioni RB. New frontiers in the prevention, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2021; 82 (s1): S51-S63. doi: 10.3233/JAD-201059.

10. López Locanto O. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Arch Med Int.* 2015; 37 (2): 61-67.
11. (LeqembⁱTM) en enfermedad de Alzheimer / Lecanemab (LeqembⁱTM) in Alzheimer's disease. [s/f].
12. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
13. 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.* 2021; 13 (1): 80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8.
14. Berry DA, Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M et al. Lecanemab for patients with early Alzheimer disease: Bayesian analysis of a phase 2b dose-finding randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (4): e237230. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.7230.
15. Cohen S, van Dyck CH, Gee M, Doherty T, Kanekiyo M, Dhadda S et al. Lecanemab clarity AD: quality-of-life results from a randomized, double-blind phase 3 trial in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023; 10 (4): 771-777. doi: 10.14283/jpad.2023.123.
16. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. *Adv Clin Exp Med.* 2023; 32 (9): 943-947. doi: 10.17219/acem/171379.
17. Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, Chavan A, Zhang Q. Long-term health outcomes of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling. *Neurol Ther.* 2022; 11 (2): 863-880. doi: 10.1007/s40120-022-00350-y.
18. Varadharajan A, Davis AD, Ghosh A, Jagtap T, Xavier A, Menon AJ et al. Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease - A primer on FDA-approved drugs. *J Neurosci Rural Pract.* 2023; 14 (4): 566-573. doi: 10.25259/JNRP_356_2023.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.